

# **Estudio de las presiones inspiratorias generadoras de neumotórax en modelo animal *in vivo* de recién nacido**

Patricio González Pizarro



A mis padres Patricio y Carmen,  
y a Óscar, Gustave y Véronique  
por su comprensión y cariño



# **Estudio de las presiones inspiratorias generadoras de neumotórax en modelo animal *in vivo* de recién nacido**

ÍNDICE.....	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
<b>A. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
1. Hipótesis de trabajo.....	13
2. Objetivo principal.....	13
3. Objetivos específicos.....	14
<b>B. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1. PERSPECTIVA HISTÓRICA.....	15
2. MECÁNICA DEL SISTEMA RESPIRATORIO.....	24
a. Generalidades.....	24
b. Ecuación de movimiento del sistema respiratorio.....	25
c. Resistencia elástica. Elastancia y distensibilidad.....	27
d. Gradiente de presión transpulmonar y transtorácico.....	30
e. Propiedades elásticas del pulmón.....	31

3. DIFERENCIAS VENTILATORIAS DEL PACIENTE PEDIÁTRICO FRENTE AL ADULTO. PARTICULARIDADES DEL PULMÓN NEONATAL.....	34
4. PULMÓN NEONATAL Y PERDIDA DE VENTILACIÓN ESPONTANEA DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA.....	40
5. OTRAS CONSIDERACIONES RESPIRATORIAS DEL NEONATO.....	43
6. LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL RECIÉN NACIDO.....	48
a. Aspectos prácticos de la ventilación mecánica neonatal.....	49
b. Hipercapnia permisiva.....	50
c. Recomendaciones para la ventilación mecánica neonatal en el momento actual.....	50
7. REPERCUSIONES PULMONARES TRAS LA CONEXIÓN A VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE LA ANESTESIA. FORMACIÓN DE ATELECTASIAS.....	53
a. Causas de formación de atelectasias en anestesia general.....	54
i. <u>Atelectasias por compresión</u> .....	54
ii. <u>Atelectasias por absorción</u> .....	55
iii. <u>Atelectasias por pérdida de surfactante</u> .....	57
b. Factores que influyen en la formación de atelectasias en anestesia general.....	58
i. <u>Fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)</u> .....	58
ii. <u>Edad</u> .....	60
iii. <u>Posición quirúrgica y tipo de cirugía</u> .....	61
iv. <u>Volumen corriente</u> .....	62

c. <b>Detección de atelectasias en cuidados críticos</b> .....	63
i. <u>Radiografía de tórax convencional</u> .....	63
ii. <u>Tomografía computarizada</u> .....	64
iii. <u>Tomografía por impedancia eléctrica</u> .....	66
iv. <u>Ecografía pulmonar</u> .....	67
8. <b>ESTRATEGIAS DE RECLUTAMIENTO ALVEOLAR</b> .....	71
a. <b>Definición y justificación</b> .....	71
b. <b>Utilización de PEEP</b> .....	72
c. <b>Reclutamiento con maniobras de capacidad vital</b> .....	73
d. <b>Maniobras de capacidad vital más PEEP</b> .....	75
e. <b>Estrategias de pulmón abierto</b> .....	78
f. <b>Maniobra de reclutamiento en pacientes con pulmón sano durante la anestesia: prevención y manejo de atelectasias</b> .....	80
9. <b>REPERCUSIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA: DAÑO HISTOLÓGICO Y ULTRAESTRUCTURAL (<i>VENTILATOR- INDUCED LUNG INJURY</i>)</b> .....	83
a. <b>Características fisiológicas</b> .....	84
i. <u>Presiones pulmonares</u> .....	84
ii. <u>Fuerzas físicas</u> .....	86
iii. <u>Fuerzas biológicas</u> .....	89
b. <b>Barotrauma y volutrauma</b> .....	90

i. <u>Repercusión histológica del volu-barotrauma</u> .....	93
ii. <u>Repercusión ultraestructural del volu-barotrauma</u> .....	97
c. <b>Atelectrauma</b> .....	100
d. <b>Biotrauma</b> .....	102
i. <u>Daño endotelial</u> .....	104
ii. <u>Activación de células inflamatorias</u> .....	106
iii. <u>Inicio de la respuesta inflamatoria</u> .....	110
iv. <u>Necrosis y apoptosis</u> .....	112
v. <u>Respuesta inflamatoria inducida por la ventilación</u> .....	117

## **C. CONSIDERACIONES ESPECIALES DE LAS MANIOBRAS DE RECLUTAMIENTO EN PEDIATRÍA Y MODELOS ANIMALES:**

**ACTUALIZACIONES DISPONIBLES EN LA LITERATURA.....119**

## **D. MATERIAL Y MÉTODOS.....124**

1. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	124
a. <b>Sujetos</b> .....	124
b. <b>Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	124
i. <u>Criterios de inclusión</u> .....	124
ii. <u>Criterios de exclusión</u> .....	125
2. TEMPORALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	125
3. ESQUEMA DE TRABAJO DE CADA CASO EXPERIMENTAL.....	126
a. <b>Preparación del experimento</b> .....	126



<b>b. Inducción anestésica.....</b>	<b>127</b>
<b>c. Canalización de vías.....</b>	<b>129</b>
<b>d. Inserción de tubos de tórax.....</b>	<b>130</b>
4. PROTOCOLO DE VENTILACIÓN.....	132
5. RECOGIDA DE DATOS DE DINÁMICA VENTILATORIA.....	135
6. RECOGIDA DE DATOS HEMODINÁMICOS.....	135
7. DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE PRESIÓN MÁXIMA INSPIRATORIA DESENCADENANTE DE NEUMOTÓRAX .....	137
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	138
<b>E. RESULTADOS.....</b>	<b>139</b>
1. NEUMOTÓRAX.....	139
a. Niveles de presión generadores de neumotórax.....	141
b. Volumen corriente inspiratorio por Kg que causa daño pulmonar (VCi/Kg).....	144
2. REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA.....	145
a. Presión arterial sistólica.....	146
b. Presión arterial diastólica.....	149
c. Presión arterial media.....	151
d. Frecuencia cardiaca.....	154
3. ANÁLISIS DE MORTALIDAD.....	159

<b>F. DISCUSIÓN.....</b>	<b>163</b>
1. PRESIONES INSPIRATORIAS Y NEUMOTÓRAX.....	163
a. Contextualización de los resultados en los trabajos disponibles en la literatura.....	164
i. <u>Gradiente de presión transpulmonar</u> .....	165
ii. <u>Relevancia del diferencial de presión</u> .....	167
iii. <u>Momento de producción del neumotórax</u> .....	168
b. Otras variables estudiadas: Volumen corriente / Kilogramo de peso.....	169
2. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS.....	172
a. Impacto hemodinámico.....	172
b. Valores máximos.....	176
c. Análisis de mortalidad.....	179
3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	180
a. Aplicabilidad clínica.....	180
b. Medición de las presiones que causan neumotórax.....	180
c. Monitorización hemodinámica.....	181
<b>G. CONCLUSIONES.....</b>	<b>183</b>
<b>H. CONCLUSIONS.....</b>	<b>185</b>
<b>I. SUMMARY.....</b>	<b>187</b>
<b>J. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>195</b>
<b>K. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>218</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Arteria pulmonar	AP
<i>Bypass</i> cardiopulmonar	BCP
Capacidad residual funcional	CRF
Centímetros de agua	cm H <sub>2</sub> O
Concentración de oxígeno inspirado	FiO <sub>2</sub>
Consumo de CO <sub>2</sub>	VCO <sub>2</sub>
Consumo de O <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub>
Contenido arterial de O <sub>2</sub>	CaO <sub>2</sub>
Contenido venoso de O <sub>2</sub>	CvO <sub>2</sub>
Diferencial de presiones	DP
Distensibilidad dinámica	C <sub>dyn</sub>
Distensibilidad de la pared torácica	C <sub>tor</sub>
Electrocardiograma	ECG
Estrategia de pulmón abierto ( <i>Open lung approach</i> )	OLA
Estrés oxidativo	EO
Exceso de bases	EB
Factor de necrosis tumoral alfa	FNT □
Flujo-Tiempo	F-T
Fracción espirada de CO <sub>2</sub>	EtCO <sub>2</sub>
Frecuencia cardíaca	FC
Frecuencia respiratoria	FR
French	Fr
Gasto cardíaco	GC
Índice de oxigenación	IO
Hemoglobina	Hb
Hospital Universitario La Paz	HULP
Índice cardíaco	IC
Interleuquina 1	IL-1
Interleuquina 1β	IL-1β
Interleuquina 6	IL-6
Interleuquina 8	IL-8
Interleuquina 10	IL-10
Intramuscular	IM
Latidos por minuto	lpm
Lavado broncoalveolar	LBA
Lesión pulmonar aguda	LPA
Maniobra de reclutamiento	MR
Maniobra de capacidad vital	MCV
Milímetros de mercurio	mmHg
Presión alveolar de CO <sub>2</sub>	PACO <sub>2</sub>
Presión alveolar de O <sub>2</sub>	PAO <sub>2</sub>
Presión arterial	PA
Presión arterial diastólica	PAD
Presión arterial media	PAM
Presión arterial sistólica	PAS

Presión atmosférica	Pb
Presión inspiratoria máxima	PIM
Presión media en la vía aérea	Paw
Presión parcial de CO <sub>2</sub> en sangre arterial	PaCO <sub>2</sub>
Presión parcial de O <sub>2</sub> en sangre arterial	PaO <sub>2</sub>
Presión positiva continua en la vía aérea	CPAP
Presión positiva durante la espiración	PEEP
Presión positiva nula durante la espiración	ZEEP
Presión transpulmonar	PT
Presión venosa central	PVC
Presión en vía aérea superior	Pao
Presión-Volumen	P-V
Pulsioximetría de oxígeno	SpO <sub>2</sub>
Recién nacidos	RN
Relación inspiración : espiración	Relación I:E
Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	P/F
Respiraciones por minuto	rpm
Saturación de O <sub>2</sub>	SatO <sub>2</sub>
Saturación venosa central de O <sub>2</sub>	SvcO <sub>2</sub>
Saturación venosa mixta de O <sub>2</sub>	SvO <sub>2</sub>
Síndrome de distrés respiratorio agudo	SDRA
Síndrome de hipoventilación central congénito	SHCC
Test de análisis de varianza	ANOVA
Tiempo espiratorio	Te
Tiempo inspiratorio	Ti
Tomografía computarizada	TC
Tomografía de impedancia eléctrica	TIE
Trasporte de O <sub>2</sub>	DO <sub>2</sub>
Tubo endotraqueal	TE
Unidades de cuidados intensivos	UCI
Ventilación a presión positiva intermitente	IPPV
Ventilación asistida-controlada	A/C
Ventilación controlada por presión	PCV
Ventilación con liberación de presión	APRV
Ventilación mecánica	VM
Ventilación con presión de soporte	PSV
Volumen corriente	VC
Volumen control regulado por presión	VCRP
Volumen minuto inspiratorio	VMi
Volumen minuto espiratorio	VMe
Volumen pulmonar al final de la espiración	VPFE

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla B1. Definiciones diagnósticas del SDRA a lo largo de la historia

Tabla B2. Clasificación de gravedad del SDRA

Tabla B3. Características ventilatorias distintivas en pediatría respecto al adulto

Tabla B4. Diferentes estrategias de reclutamiento alveolar

Tabla D1: Resultado de la aleatorización de los sujetos de experimentación

Tabla E1. Presiones que generaron neumotórax en cada grupo experimental por separado y conjuntamente

Tabla E2. Presiones inspiratorias máximas en cm H<sub>2</sub>O que generan neumotórax en cada grupo según orden de aleatorización.

Tabla E3. VC/Kg que se corresponde con neumotórax

Tabla E4. Presiones inspiratorias máximas en cm de H<sub>2</sub>O a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial sistólica

Tabla E5. Presiones inspiratorias máximas para los que se evidencia el máximo valor de tensión arterial sistólica

Tabla E6. Presiones a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial diastólica

Tabla E7. PIM para los que se evidencia el valor máximo de presión arterial diastólica

Tabla E8. Presiones inspiratorias máximas en cm de H<sub>2</sub>O a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial media

Tabla E9. Presiones inspiratorias máximas para las que se evidencia el valor máximo de presión arterial media

Tabla E10. Presiones inspiratorias máximas a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial de la FC

Tabla E11. Presiones inspiratorias máximas para los que se evidencia el valor de frecuencia cardíaca máximo en cada grupo

Tabla E12. Presiones inspiratorias máximas a las que se objetiva asistolia en el animal de experimentación con o sin ECG isoeléctrico

Tabla E13. VCI/Kg a las que se objetiva asistolia en el animal de experimentación con o sin ECG isoeléctrico

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura B1. Imagen de *pulmón de acero* o ventilador de presión negativa representativo de la epidemia de poliomielitis que asoló Europa a principios y mediados del siglo XX.

Figura B2. Figura esquemática del sistema respiratorio desde el punto de vista de sus propiedades mecánicas

Figura B3. Interacción entre la pared torácica y el parénquima pulmonar a nivel elástico

Figura B4. Curva Presión-Volumen y ventilación de protección pulmonar

Figura B5. Detalle de pantalla de la estación de trabajo de anestesia Flow-i de Maquet®

Figura B6. Atelectasia por reabsorción o por obstrucción

Figura B7. Mecanismo de producción de atelectasias

Figura B8. Efecto de la PEEP en la prevención de atelectasias

Figura B9. Atelectasia pulmonar derecha

Figura B10. Atelectasia subsegmentaria en tomografía computarizada de tórax

Figura B11. Aspecto de la pantalla de un dispositivo de tomografía pulmonar por impedancia eléctrica

Figura B12. Patrón ecográfico de la atelectasia por compresión

Figura B13. Patrón ecográfico de hepatización pulmonar

Figura. B14. Reexpansión progresiva de atelectasias según aumenta la presión positiva continua en la vía aérea

Figura. B15. Estrategia de reclutamiento alveolar según Tusman G et al

Figura B16. Representación esquemática de una maniobra de reclutamiento pulmonar bajo la estrategia de pulmón abierto

Figura. B17. Tomografía computarizada de los pulmones antes y después de la inducción anestésica

Figura B18. Imagen mediante confocal laser de alveolos de rata a nivel subpleural de pulmones sanos y edematosos

Figura B19. Microfotografía óptica *in vivo* de un mismo pulmón sano y con lesión pulmonar aguda

Figura B20. Complicaciones de la maniobra de reclutamiento con picos de presión elevados que pueden producir volu-barotrauma.

Figura B21. Microfotografía electrónica de transmisión donde se muestra un vaso sanguíneo de pulmón de rata ventilado de forma lesiva

Figura B22. Microfotografía electrónica de barrido donde se muestran alveolos de pulmón de rata sanos y ventilados de forma lesiva

Figura B23. Microfotografías electrónicas de barrido. A) Fractura de estrés capilar con incipiente extravasación eritrocitaria. B) Fractura de estrés vista con alta resolución donde se aprecia la exposición de filamentos de colágeno. C) Hemorragia perivascular

Figura B24. Esquema del rodamiento leucocitario regulado por selectinas inicialmente e integrinas posteriormente

Figura B25. Imagen mediante microscopía electrónica de barrido donde se aprecian linfocitos en fase de rodamiento sobre la pared endotelial

Figura B26: Imagen mediante microscopía electrónica de barrido donde se muestran dos leucocitos en fase de adhesión endotelial

Figura B27: Papel del los linfocitos sobre la respuesta inmune

Figura B28: Formación de citoquinas y sus efectos fisiopatológicos

Figura B29: Esquema del conjunto de receptores TLR descritos en la actualidad y sus diferentes ligandos

Figura B30: Esquema de la cascada de activación y transducción de señales a través de los receptores TLR 4 y TLR 2 que acaban produciendo la liberación de NF- $\kappa$ B

Figura B31: Comparación de dos microfotografías leucocitarias mediante microscopía electrónica de barrido en estado normal y tras desencadenamiento de apoptosis y vacuolización celular

Figura B32: Esquema del proceso de apoptosis celular

Figura B33: Esquema de los mecanismos moleculares implicados en el proceso de activación de la apoptosis celular

Figura C1. Protocolo de maniobra de reclutamiento pulmonar.

Figura C2. Esquema de la realización de maniobra de reclutamiento pulmonar utilizando la distensibilidad dinámica como parámetro de referencia

Figura D1. Hoja de calculo para anotación de las variables estudiadas

Figura D2. Respirador Flow-i Maquet®. Utilizado en quirófano durante anestesia de pacientes neonatos

Figura D3. Inducción anestésica con Sevoflurano al 6%.

Figura D4. Puesto del Laboratorio Experimental en el que se realizo el trabajo experimental

Figura D5. Visión del animal en decúbito supino con sendos tubos de tórax

Figura D6. Aparición de neumotórax con burbujeo en la trampa de agua

Figura D7. Estrategia ventilatoria en el grupo PEEP

Figura D8: Estrategia ventilatoria en el grupo ZEEP

Figura D9. Pantalla de monitorización hemodinámica del Monitor Omicron Altea

Figura D10. Captura de pantalla en la que se advierten los cambios en las curvas del respirador debidos al neumotórax

Figura E1. Captura de la pantalla de la estación de trabajo de anestesia

Figura E2. Captura de pantalla en la que se advierten los cambios en las curvas del respirador debidos a neumotórax

Figura E3. Presiones inspiratorias máximas que generan neumotórax

Figura E4. VC/Kg en el paso inmediatamente anterior al que produce neumotórax

Figura E5. Presiones a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial sistólica

Figura E6. Presiones inspiratorias máximas para los que se evidencia el máximo valor de presión arterial sistólica

Figura E7. Presiones máximas inspiratorias a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial diastólica



Figura E8. Presiones máximas inspiratorias en las que se evidencia el valor máximo de presión arterial diastólica

Figura E9. Presiones inspiratorias máximas a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial media

Figura E10 Presiones inspiratorias máximas en las que se evidencia el valor máximo de presión arterial media

Figura E11. Presiones inspiratorias máximas a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la frecuencia cardíaca

Figura E12 Evolución de la frecuencia cardíaca en cada uno de los animales de experimentación a lo largo del tiempo

Figura E13. Evolución de la frecuencia cardíaca en cada uno de los animales de experimentación del grupo PEEP a lo largo del tiempo

Figura E14. Evolución de la frecuencia cardíaca en cada uno de los animales de experimentación del grupo ZEEP a lo largo del tiempo

Figura E15 Presiones inspiratorias máximas en las que se evidencia el valor máximo de frecuencia cardíaca para cada uno de los sujetos de cada grupo

Figura E16: Presiones inspiratorias máximas para las que se produce disociación electromecánica

Figura E17. V<sub>CI</sub> / Kg para los que se produce disociación electromecánica

Figura E18. Box – plot

## A. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Las maniobras de reclutamiento (MR) pulmonar en neonatos no se utilizan en la práctica clínica habitual de forma rutinaria debido a la posibilidad de causar barotrauma más fácilmente que en el adulto, a la posible mayor repercusión hemodinámica y al desconocimiento sobre la seguridad de las MR en estos pacientes.

Se ha demostrado recientemente que las MR en el pulmón sano neonatal durante la anestesia no generan daño en términos de inestabilidad hemodinámica, ni estrés oxidativo, provocando incluso una mejoría de los parámetros de dinámica ventilatoria y oximétricos (Mendiola A 2014)<sup>1</sup>.

Sin embargo no existen publicaciones en la literatura médica internacional que describan el margen de seguridad entre las presiones de apertura pulmonar y las presiones pulmonares resultantes en barotrauma directo en modelo *in vivo*, ya sea pediátrico o adulto.

### 1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nuestra hipótesis de trabajo propone la existencia de un amplio margen de seguridad entre las presiones de apertura pulmonar durante una MR y las presiones que generan neumotórax en un modelo animal de recién nacidos (RN) sanos.

### 2. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar las presiones inspiratorias máximas que generan neumotórax en un modelo animal de experimentación neonatal, mediante el uso de cerdos recién nacidos ( $3.2 \pm 0.4$  kg) sanos de menos de 48 horas de vida, empleando dos estrategias de diferentes de reclutamiento pulmonar.

### 3. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- a) Determinar a partir de qué presión inspiratoria máxima comienza a producirse neumotórax en pulmón sano en modelo *in vivo* neonatal.
- b) Determinar si existe distinto umbral en las presiones generadoras de neumotórax mediante el empleo de dos tipos de MR, una con diferencial de presión constante y la otra con diferencial de presión variable.
- c) Describir si el proceso de generación de neumotórax *in vivo* es fundamentalmente dependiente de la presión inspiratoria máxima alcanzada o del tiempo que se ejerza dicha presión.
- d) Determinar si el tórax de un RN juega un papel protector en el proceso de producción del neumotórax o no.
- e) Describir y analizar los cambios hemodinámicos producidos durante el proceso experimental bajo las dos estrategias ventilatorias empleadas.

### B. INTRODUCCIÓN

#### 1. PERSPECTIVA HISTÓRICA

El concepto de respiración artificial lo introduce por primera vez Vesalio en el siglo XVI al demostrar que se podía mantener con vida a un animal al que se le abría el tórax si se le ventilaba con un fuelle a través de una traqueotomía (Vesalius A. 1555)<sup>2</sup>. Sin embargo la respiración artificial no se convierte en una realidad hasta la segunda mitad del siglo XX, con las epidemias de poliomielitis que asolaron Europa, especialmente Copenhague en 1952, y los *pulmones de acero* de presión negativa.

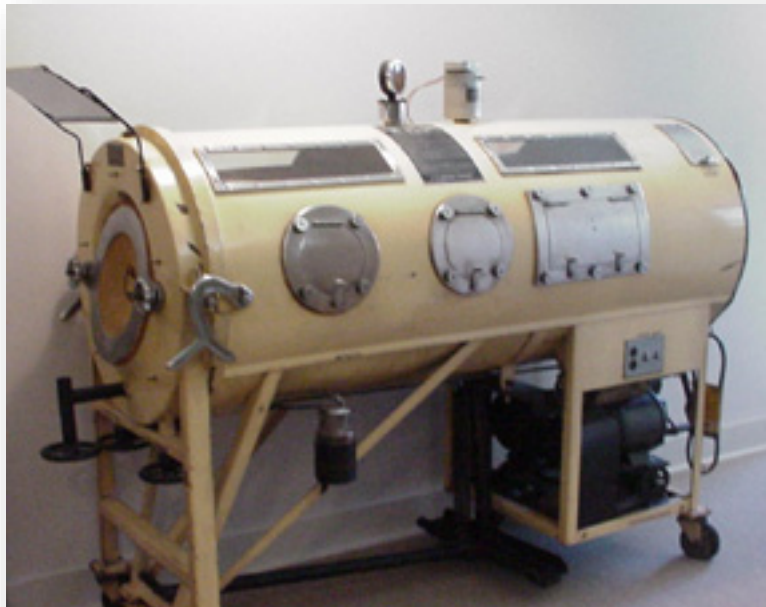


Figura B1. Imagen de *pulmón de acero* o ventilador de presión negativa representativo de la epidemia de poliomielitis que asoló Europa a principios y mediados del siglo XX. La máquina fue inventada originalmente por Philip Drinker y Louis Agassiz Shaw para el tratamiento contra el envenenamiento por gas de carbón.

Con la llegada de la ventilación mecánica (VM) de presión positiva se empieza a describir en los años sesenta un conjunto de hallazgos patológicos en los pulmones de los pacientes que consistían en infiltración celular, edema pulmonar y membranas hialinas, que recibió el nombre de *pulmón de respirador* (Nillson R 1978)<sup>3</sup>. En un principio no se correlacionaron dichos cambios con la VM de presión positiva, pero con la generalización de la misma en los subsiguientes años setenta comenzaron a surgir estudios que se plantearon la seguridad de la técnica y su posible repercusión pulmonar, introduciéndose el concepto de daño pulmonar producido por el respirador, también conocido por sus siglas inglesas VILI (*Ventilator Induced Lung Injury*) (Tremblay LN 1998; Villar J 2009)<sup>4,5</sup>

La ventilación mecánica es una terapia no fisiológica con efectos secundarios tales como la alteración de la función cardiaca, el aumento de riesgo de desarrollar neumonía, y la ya citada lesión pulmonar. El médico responsable programa un patrón ventilatorio con unas presiones, un volumen corriente ( $V_c$ ), y una fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) que superan los niveles fisiológicos habituales. Estos niveles supranormales pueden llegar a provocar, o incluso empeorar en algunos casos, una lesión pulmonar aguda. Esta situación se asemeja a los síndromes de lesión pulmonar aguda (LPA) (en sus siglas inglesas ALI, *Acute Lung Injury*) y al síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA) (Villar J 2009)<sup>5</sup>.

El SDRA se describió por primera vez en 1967 por Ashbaugh y colaboradores (Ashbaugh DG 1967)<sup>6</sup> para definir un cuadro clínico que cursaba con disnea acusada, taquipnea, cianosis, disminución de la distensibilidad pulmonar, y *shunt* aumentado, y que no respondía a la administración de oxígeno. En la radiografía de tórax se objetivaban infiltrados difusos con distribución alveolar y este cuadro aparecía con más frecuencia en pacientes con politraumatismos y *shocks*

hipovolémicos graves. La mortalidad de los primeros 12 pacientes que se describieron fue alta, y en la autopsia se pudo constatar la presencia de membranas hialinas, inflamación difusa intersticial, y edema intersticial e intra-alveolar con hemorragia. Desde esta descripción inicial del SDRA hace más de 40 años, alcanzar una definición óptima de la lesión pulmonar aguda / SDRA es un asunto controvertido (Raghavendran K 2011)<sup>7</sup>.

Una correcta y precisa definición del SDRA es necesaria para facilitar la investigación de la patogénesis y estandarizar las modalidades terapéuticas. La normalización de la definición de SDRA permite además comparar los hallazgos de distintos ensayos clínicos; el clínico puede iniciar una terapia reconocida internacionalmente si esta definición es además funcional, y además podría permitir la estimación del pronóstico del paciente. Por último serviría como lenguaje común entre el clínico y el investigador.

Partiendo de dichas premisas, durante estos últimos 50 años han surgido varias definiciones de SDRA:

1. La escala de lesión pulmonar de Murray:

En 1988 Murray y colaboradores proponen una definición ampliada de SDRA, tomando en consideración varias características patofisiológicas de esta entidad clínica. La escala de puntos de Murray (*Murray lung injury score*) incluye cuatro criterios puntuables: hipoxemia, distensibilidad del sistema respiratorio, hallazgos radiológicos, y nivel de PEEP empleado. Cada criterio recibe una puntuación de 0 a 4 en función de la gravedad. La puntuación final se obtiene dividiendo la suma de puntos de cada categoría por el número de

criterios calificados. De este modo la LPA se encuentra en el rango de 1.0 a 2.5 puntos y el SDRA a partir de 2.5 puntos (Murray 1988)<sup>8</sup>.

A las ventajas que un sistema de puntos como el de Murray ofrece a los clínicos se oponen la inconsistencia en la medida de la distensibilidad pulmonar, especialmente en ensayos clínicos multicéntricos, y que no excluye el edema pulmonar cardiogénico (Raghavendran K 2011)<sup>7</sup>.

### 2. La definición de la Conferencia de consenso americana-europea (CCAE):

La CCAE de 1994 define la LPA como la aparición de insuficiencia respiratoria aguda con una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg, independientemente del nivel de PEEP adoptado, infiltrados bilaterales en la radiografía frontal de tórax, y una presión de enclavamiento pulmonar  $\leq 18$  mmHg, si es que se mide, o que no haya evidencia de aumento de presiones en aurícula izquierda. El SDRA se define de forma idéntica pero con un valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg (Bernard GR 1994)<sup>9</sup>. Esta fue la definición empleada en el ensayo ARDS Network.

### 3. La definición mediante un panel de consenso bajo el método Delphi:

Fundamentalmente enfatizaron en determinar el origen no cardiogénico del SDRA mediante la comprobación con ecocardiografía o catéter de arteria pulmonar. Se aceptó que signos de presiones elevadas en aurícula izquierda pueden coexistir con un SDRA (Ferguson ND 2005)<sup>10</sup>. Así mismo se comunicó que aunque la definición obtenida bajo el método Delphi era más

específica que la de la CCAE, era menos sensible al examinar pacientes bajo autopsia (Ferguson ND 2005)<sup>11</sup>.

#### 4. Índice de oxigenación:

El índice de oxigenación (IO) es uno de los sistemas más empleados para cuantificar el grado de lesión pulmonar e hipoxemia en la población pediátrica de cuidados críticos. Se define como el producto de la presión media en la vía aérea por la  $FiO_2$  y el cociente  $100/PaO_2$ . El IO tiene relación pronóstica tanto en adultos como niños con LPA/SDRA. El estudio original de 2005 presentó la capacidad del IO de pronosticar días de ventilación mecánica aunque no supervivencia (Trachsel D 2005)<sup>12</sup>.

En la tabla B1 se sintetizan las ventajas e inconvenientes de cada una de estas definiciones (Raghavendran K 2011)<sup>7</sup>:



<b>Definición</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
<b>Murray (1988)</b>	Toma en cuenta la PEEP y la distensibilidad pulmonar Diferencia en grado leve, moderado y grave Criterios radiológicos más específicos	No incluye la presión media de vía aérea No excluye el fracaso cardiogénico No identifica factores de riesgo individuales Valor pronóstico no validado
<b>CCAE (1994)</b>	Sencilla y fácil de usar Diferencia LPA y SDRA Posible capacidad pronostica basada en el estudio ARMA	No se define el momento agudo inicial La presión de enclavamiento de la AP no se mide habitualmente No se toma en cuenta la PEEP, distensibilidad o presión media en vía aérea
<b>Delphi (2005)</b>	Define criterio de inicio (< 72h) Se enfatizan los factores de riesgo Toma en cuenta la PEEP Hay que descartar la insuficiencia cardiaca de forma objetiva	Excluye P/F > 200 y <300 No incluye distensibilidad ni presión media en vía aérea
<b>Índice de oxigenación (2005)</b>	Toma en cuenta la presión media en vía aérea Valor pronóstico validado	No considera la PEEP ni la distensibilidad No excluye insuficiencia cardiaca No evalúa datos radiológicos

Tabla B1: Comparación de las ventajas y desventajas de las distintas definiciones existentes de SDRA a lo largo de la historia (Raghavendran K 2011)<sup>7</sup>.

En un estudio a partir de 138 pacientes críticos ventilados mecánicamente que fueron sometidos a autopsia se compararon la precisión diagnóstica de tres definiciones de SDRA: Murray, CCAE y Delphi. La sensibilidad y especificidad obtenidas fueron las siguientes respectivamente: Murray 0.74, 0.77; CCAE 0.83, 0.51; Delphi 0.69, 0.82. La especificidad es por tanto significativamente mayor en las definiciones de Murray y Delphi mientras que la sensibilidad no presenta diferencias significativas entre las tres definiciones (Ferguson ND 2005)<sup>11</sup>.

### 5. La definición de Berlín:

En los últimos 18 años de práctica clínica, la precisión diagnóstica de la definición de SDRA por la CCAE ha sido cuestionada tanto por su relativamente baja especificidad (51%) como por la moderada fiabilidad de la interpretación de la radiografía de tórax en el SDRA, y la considerable variabilidad interobservador (Meade MO 2000)<sup>13</sup>. Además, el criterio de la hipoxemia (es decir,  $PaO_2 / FiO_2 < 200$  mmHg) puede estar marcadamente afectado por la programación de la ventilación mecánica del paciente, especialmente por el nivel de PEEP utilizado (Villar J 2007)<sup>14</sup>. Por último, la presión de enclavamiento puede ser difícil de interpretar, y una presión de enclavamiento pulmonar elevada no debería excluir el diagnóstico de SDRA. Sobre la base de estas preocupaciones, la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos, con el aval de la *American Thoracic Society* y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos, convocó a un panel internacional de expertos en Berlín para revisar la definición de SDRA (*ARDS Definition Task Force* 2012)<sup>15</sup>. El objetivo de desarrollar la definición de Berlín fue para tratar de mejorar la viabilidad, la fiabilidad, y la validez predictiva. Hay algunas modificaciones clave (la oxigenación, el momento de inicio agudo, la radiografía de tórax, y la presión de

enclavamiento pulmonar) en la definición de Berlín, en comparación con la definición CCAE:

a. Oxigenación:

En la definición de Berlín se excluye el término lesión pulmonar aguda (LPA). El comité consideró que este término fue utilizado de manera inapropiada en muchos contextos y por lo tanto no era útil. En la definición de Berlín, el SDRA se clasificó como leve, moderado y grave de acuerdo con el valor de la relación  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  (Tabla B2). Es importante destacar que la  $\text{FiO}_2 / \text{PaO}_2$  se considera sólo con un valor de CPAP o PEEP de al menos 5 cm de  $\text{H}_2\text{O}$ .

b. El momento de inicio agudo:

El momento de aparición de la insuficiencia respiratoria para hacer el diagnóstico de SDRA está claramente diferenciado en la definición de Berlín: sería la exposición a un factor de riesgo conocido o empeoramiento de los síntomas respiratorios dentro de una semana. Es importante identificar los factores de riesgo que explican el contexto de la insuficiencia respiratoria aguda.

c. La radiografía de tórax y la presión de enclavamiento:

La radiografía de tórax se caracteriza por opacidades bilaterales que involucran al menos 3 cuadrantes que no están totalmente explicados por derrame pleural, atelectasia y nódulos. En ausencia de factores de riesgo conocidos, el origen cardiogénico del edema debe ser excluido por la

evaluación objetiva de la función cardíaca con ecocardiografía. En consecuencia, la medición de la presión de enclavamiento pulmonar se elimina debido a que el SDRA puede coexistir con edema hidrostático causado por sobrecarga de líquidos o insuficiencia cardíaca.

La definición SDRA Berlín fue evaluada empíricamente para poner a prueba la validez predictiva de mortalidad mediante el uso de una base de datos clínica a gran escala a partir de ensayos clínicos multicéntricos y unicéntricos que incluyó 3.670 pacientes en total. La tasa de mortalidad fue del 27% para los casos leves, del 32% para los moderados, y del 45% para los SDRA graves.

Gravedad del SDRA	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *	Mortalidad**
Leve	200 – 300	27%
Moderado	100 – 200	32%
Grave	< 100	45%

Tabla B2: Clasificación de gravedad del SDRA

Gravedad del SDRA en función del cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y su respectiva correlación respecto a la mortalidad en cada grupo

\*con PEEP 5+; \*\*observado en cohortes

## 2. MECÁNICA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

### a) Generalidades

La mecánica del sistema respiratorio es el conjunto de propiedades de los pulmones y la pared torácica que determinan la capacidad expansiva y retractiva del tórax (Marini JJ 1988)<sup>16</sup>. Debemos partir de dos premisas fundamentales:

- i) Los desplazamientos de gas durante la ventilación se producen como consecuencia de gradientes de presión, consecuencia de la acción de la musculatura respiratoria o de la acción del ventilador.
- ii) Estos gradientes de presión son consecuencia de la interacción entre fuerzas inspiratorias (musculatura respiratoria o ventilador) y resistivas. Al conjunto de dichas resistencias se le denomina *impedancia* del sistema respiratorio y consiste de:
  - Resistencia elástica: conjunto de fuerzas de retracción elástica del sistema respiratorio que se oponen al aumento en su volumen. Está representada por la *elastancia* ( $E_{sr} = dP/dV$ ). Sin embargo suele emplearse su inversa: la *distensibilidad* ( $C_{sr} = dV/dP$ ). Estos parámetros reflejan la relación presión – volumen en condiciones de flujo igual a 0, es decir, reflejan condiciones estáticas.
  - Resistencia al flujo: se refiere a la resistencia friccional que presentan las vías aéreas al flujo circulante de gas; es por tanto un concepto dinámico y se expresa como el cociente entre el gradiente de presiones que se genera y el flujo de gas ( $R_{sr} = \Delta P/\phi$ ).
  - *Inertancia* ( $I_{sr}$ ): se relaciona con la masa de tejido del sistema respiratorio y la aceleración lineal del flujo de gas. Es prácticamente despreciable en la respiración normal y en la mayoría de las

situaciones clínicas, ya que solo juega un papel relevante con frecuencias respiratorias elevadas (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

### **b) Ecuación de movimiento del sistema respiratorio**

El estudio de la mecánica respiratoria debe buscar un modelo lo más sencillo posible que represente el comportamiento mecánico del sistema respiratorio. Debe describir cuál es la presión aplicada (Psr) que genera flujo ( $\phi$ ) de gas a través de las vías aéreas necesario para producir un determinado incremento de volumen ( $\Delta V$ ) en los pulmones. La figura B2 representa de forma muy elemental el sistema respiratorio desde el punto de vista mecánico (Dixon WE 1903)<sup>18</sup>.

En él se consideran las dos formas básicas de resistencia del sistema respiratorio (Csr y Rsr), y su relación con los cambios de presión, volumen y flujo producidos durante el ciclo respiratorio. Dicha relación se describe a través de la ecuación de movimiento del sistema respiratorio (Mead J 1964, Chatburn RL 1998)<sup>19,20</sup>:

$$P_{sr} = P_{ao} - P_{mus} = R_{sr} \times \phi + \Delta V \times E_{sr} + PEEP$$

Donde Psr representa el gradiente de presión entre la entrada de las vías aéreas y los alveolos. En un paciente sometido a ventilación mecánica, Psr viene dada por la suma de la presión ejercida por el respirador (Pao) y la presión desarrollada por la musculatura respiratoria (Pmus), que es negativa ya que los músculos inspiratorios actúan disminuyendo la presión en vía aérea distal y en los alveolos (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

El término  $R_{sr} \times \phi$  corresponde con la presión disipada a través de las vías aéreas –incluyendo el tubo endotraqueal o dispositivo supraglótico- en superar la resistencia friccional generada por el flujo de gas (Pres).

El término  $\Delta V \times E_{sr}$  expresa la presión (Pel) que debe ser aplicada para superar las fuerzas elásticas que se oponen a un determinado aumento de volumen por encima de la CRF (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

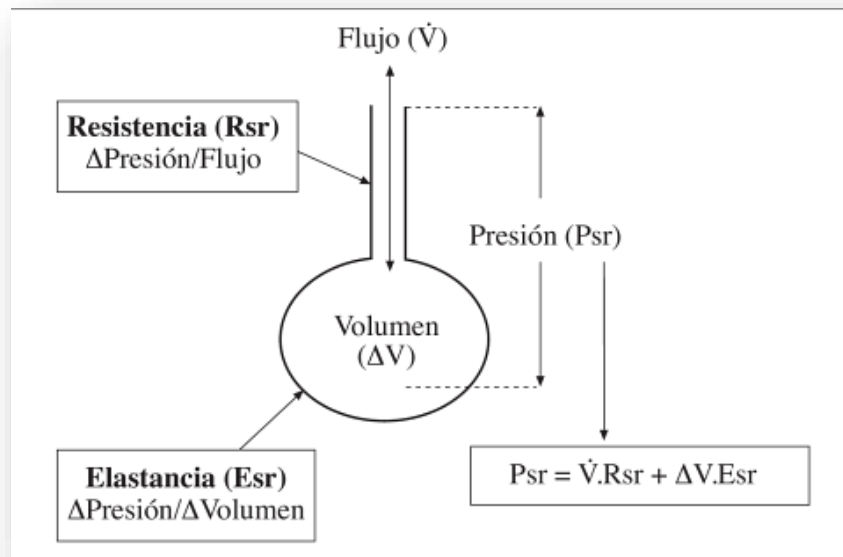


Figura B2: Figura esquemática del sistema respiratorio desde el punto de vista de sus propiedades mecánicas. Se trata de un conjunto formado por dos elementos: un sistema tubular que representa las vías aéreas, y un sistema elástico que representa el parénquima pulmonar y la caja torácica. El primero opone resistencia friccional al flujo de gas; el segundo representa las fuerzas elásticas que se oponen al aumento de volumen por encima de la CRF. Los dos sumandos de la ecuación de movimiento del sistema respiratorio ( $P_{sr} = R_{sr} \times \phi + \Delta V \times E_{sr}$ ) se corresponden con las presiones necesarias para vencer cada una de estas resistencias ( $P_{res} = R_{sr} \times \phi$  y  $P_{el} = \Delta V \times E_{sr}$ ) (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

La importancia de esta ecuación reside en que expresa la interacción instantánea entre:

- i) Las fuerzas que causan el movimiento respiratorio, expresadas como la presión ( $P_{sr}$ ) que deben ejercer el respirador y/o los músculos respiratorios para desencadenar un determinado aumento del volumen pulmonar ( $\Delta V$ ) en un tiempo inspiratorio dado, es decir, con un determinado flujo inspiratorio
- ii) Las propiedades mecánicas del sistema respiratorio ( $E_{sr}$  y  $R_{sr}$ )

Por tanto, en la práctica clínica, nos encontraremos con pacientes en ventilación espontánea donde  $P_{ao}$  sea igual a cero y por tanto  $P_{sr} = P_{mus}$ , y el extremo opuesto donde el paciente no realice ningún esfuerzo ( $P_{mus} = 0$ ) y el ventilador se encargue de generar toda la presión ( $P_{sr} = P_{ao}$ ) (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

### **c) Resistencia elástica. Elastancia y distensibilidad**

Este concepto se refiere a la resistencia que opone el sistema respiratorio al aumento de volumen por encima de su volumen de reposo. Está representada por la elastancia ( $E_{sr}$ ), definida como la presión necesaria para cambiar el volumen del sistema respiratorio en una cantidad dada (Mead J 1964)<sup>18</sup>:

$$E_{sr} = \Delta P / \Delta V$$

Como ya comentamos previamente, habitualmente se usa su inversa, la distensibilidad ( $C_{sr} = \Delta V / \Delta P$ ). El principal significado de este parámetro es que representa la carga elástica que debe ser superada por el respirador y/o los músculos inspiratorios para realizar la insuflación del volumen corriente. Esta carga se



denomina como presión de retracción elástica del sistema respiratorio ( $P_{elsr} = \Delta V \times E_{sr}$ , o lo que es lo mismo,  $P_{elsr} = \Delta V / C_{sr}$ ).

La forma más gráfica y exacta de estudiar la  $C_{sr}$  en un sujeto es observar la relación volumen – presión (V-P), que se obtiene al inscribir sobre los ejes de coordenadas los sucesivos aumentos de la presión intratorácica –en abscisas– correspondientes a la insuflación de cantidades equivalentes de volumen –ordenadas. La pendiente de ese trazado, en cualquiera de sus puntos, representa la  $C_{sr}$  para ese determinado nivel de volumen pulmonar. Dicho trazado presenta una morfología sigmoidea, con un segmento central en el que la pendiente es mayor, es decir, hay mayor distensibilidad y hace falta una menor presión para insuflar un volumen determinado. Además, este segmento central se corresponde con el rango de volúmenes pulmonares en los que se produce la ventilación fisiológica. En él, la relación V/P es rectilínea, lo que significa que la  $C_{sr}$  no se modifica con las variaciones en el volumen pulmonar. Sin embargo, en los extremos de la curva, cuando el volumen pulmonar es muy elevado, cercano a la capacidad pulmonar total, o se halla muy reducido, próximo al volumen residual, la pendiente de la curva se aplanan, es decir, la  $C_{sr}$  disminuye. La morfología de la relación V/P del sistema respiratorio observada en la figura B3, es la resultante de la suma de las curvas V/P pulmonar y de la pared torácica cuando se consideran por separado (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

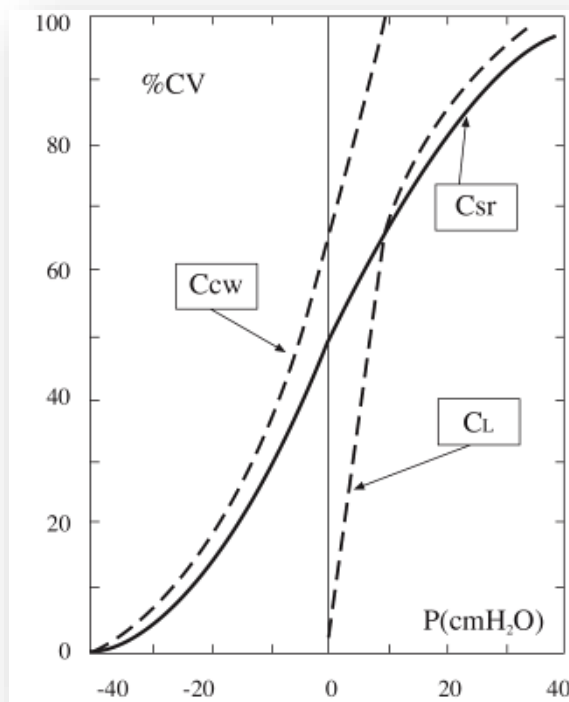


Figura B3: Interacción entre la pared torácica y el parénquima pulmonar a nivel elástico. El trazado V/P correspondiente al sistema respiratorio (Csr) es la resultante de la interacción entre la pared torácica y el parénquima pulmonar. Ccw: distensibilidad de la pared torácica aislada una vez extirpados los pulmones. CL: distensibilidad de los pulmones de forma aislada desconectados de la caja torácica y cerrados a la atmósfera (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

Las diferentes morfologías de las curvas V/P de los pulmones y de la pared torácica son reflejo de la tendencia de la pared torácica a la expansión y de los pulmones a la retracción. Cuando al final de la espiración el sistema respiratorio se halla completamente relajado, el volumen de gas intrapulmonar viene dado por el equilibrio entre la fuerza de retracción elástica del tejido pulmonar con tendencia al colapso y la ejercida por la pared torácica con tendencia a la expansión (Rahn H 1946)<sup>21</sup>. En esas condiciones la presión alveolar es igual a cero (igual a la presión atmosférica) e igual a la de la superficie de la pared torácica, mientras la presión pleural es ligeramente negativa (-5 cm de H<sub>2</sub>O por debajo de la atmosférica,

aproximadamente) como resultado del equilibrio de fuerzas opuestas entre los pulmones y la pared torácica (Sharp JT 1991)<sup>22</sup>. Estas dos estructuras configuran el sistema respiratorio alineándose en serie: la presión aplicada en las vías aéreas durante la ventilación mecánica se transmite inicialmente a los alveolos y se disipa, en parte, en vencer la resistencia elástica del tejido pulmonar; desde el pulmón, una cierta proporción de la presión aplicada se transmite al espacio interpleural para extinguirse en vencer la resistencia elástica de la pared torácica. Dicho de otra manera, la elastancia del sistema respiratorio (Esr) es la suma de las elastancias pulmonar (Ep) y de la pared torácica (Etor) (Llorens J 2009)<sup>17</sup>:

$$Esr = Ep + Etor$$

o de otra forma:

$$1/Csr = 1/Cp + 1/Ctor$$

### **d) Gradiente de presión transpulmonar y transtorácico**

La diferencia entre la presión alveolar (Palv) y la presión en el espacio pleural (Ppl), es decir, a ambos lados de la pared alveolar, recibe el nombre de gradiente de presión transpulmonar:  $\Delta(P_{alv}-P_{pl})$ . Su importancia radica en que expresa las propiedades elásticas del tejido pulmonar y refleja la tensión a la que se hallan sometidas las paredes alveolares para cualquier nivel de insuflación, y por tanto juega un papel determinante en la LPA y VILI (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

El gradiente de presión transtorácico es la diferencia entre la Ppl y la presión atmosférica (Patm):  $\Delta(P_{pl}-P_{atm})$  y es expresión de la resistencia elástica opuesta por la pared torácica. Dado que la Patm equivale a cero, puesto que todas las medidas de

presión se toman con la  $P_{atm}$  como referencia, el gradiente de presión transtorácico viene determinado por el valor de la  $P_{pl}$ , es decir  $\Delta(P_{pl}-P_{atm}) = \Delta P_{pl}$  (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

### **e) Propiedades elásticas del pulmón**

El aumento en la resistencia elástica pulmonar es la causa más frecuente de aumento de la resistencia elástica del sistema respiratorio, y es característica de los cuadros que cursan con fibrosis pulmonar. Pero cualquier entidad que curse con una reducción del número de alveolos funcionales –neumonías, atelectasias, intubación bronquial selectiva, SDRA, etc- se manifiesta como un aumento de este tipo de resistencia (Gattinoni L 1987)<sup>23</sup>. La resistencia elástica pulmonar ( $E_p$ ) se define como la relación entre el cambio en el gradiente de presión transpulmonar y la variación en el volumen pulmonar:

$$E_p = \Delta(P_{alv} - P_p) / \Delta V$$

o mediante su inversa, la distensibilidad pulmonar ( $C_p$ ):

$$C_p = \Delta V / \Delta(P_{alv} - P_p)$$

La relación P-V observada previamente en la figura B3 muestra cómo la  $P_{alv}$  en los pulmones aislados es siempre positiva respecto a la atmosférica, lo que expresa el efecto de las fuerzas de retracción elástica características del parénquima pulmonar. Uno de los factores causantes de esa tendencia del pulmón a recuperar el estado de reposo después de haber sido distendido, son las fibras de elastina distribuidas en el parénquima pulmonar. Es probable que ese efecto se relacione más

con su disposición geométrica que con la elongación simple, y se intuye que los cambios elásticos advertidos en el enfisema o con el envejecimiento se deben a alteraciones en estas fibras (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

Von Neergaard (Neergaard K von 1929)<sup>24</sup> comprobó además que la retracción elástica pulmonar dependía del efecto de las fuerzas de tensión superficial alveolar. Las fuerzas de cohesión entre las moléculas de la película líquida que recubre los alveolos son mucho mayores que entre el líquido y el aire, por lo que tienden a reducir el área de superficie alveolar. La presión hacia el interior del alveolo, aplicando la *Ley de Laplace* ( $P = 2T/R$ , donde P es la presión dentro del alveolo, T es la tensión superficial del líquido alveolar y R el radio del alveolo) implicaría que la presión en los alveolos más pequeños fuera mayor que en los más grandes, de modo que los pequeños tenderían a vaciarse en los más grandes hasta su colapso, y que cuanto menor fuera el volumen pulmonar, mayor sería la presión necesaria para volver a expandirlo, entrando en un nuevo círculo vicioso que tendería al colapso pulmonar (Nunn JF 1980)<sup>25</sup>. Sin embargo esto no ocurre en el pulmón normal: las fuerzas de retracción elástica disminuyen conforme se reduce el volumen alveolar y pulmonar, debido a la acción del surfactante pulmonar. Dicho surfactante es un fosfolípido segregado por los neumocitos tipo II y cuyas moléculas se alinean en la superficie líquida de la pared interna del alveolo reduciendo la tensión superficial. A medida que el alveolo reduce su tamaño, la concentración de moléculas de surfactante aumenta, reduciendo proporcionalmente la tensión superficial: a menor radio, menor tensión superficial. Este efecto es fundamental para evitar el vaciamiento de alveolos pequeños en los más grandes y conservar así la estabilidad alveolar. Las alteraciones en la función del surfactante debidas a enfermedades –SDRA, neumonías, etc- o simplemente secundarias a atelectasias

perioperatorias, conllevan un aumento de la inestabilidad alveolar con tendencia a la pérdida de volumen y nuevamente atelectasia (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

A la estabilidad alveolar contribuye otro mecanismo denominado interdependencia y que es debido al sostén mutuo que se dan las unidades alveolares entre sí al hallarse rodeadas unas de otras (Llorens J 2009)<sup>17</sup>.

### 3. DIFERENCIAS VENTILATORIAS DEL PACIENTE PEDIÁTRICO FRENTE AL ADULTO. PARTICULARIDADES DEL PULMÓN NEONATAL

El neonato al nacer, para poder expandir sus pulmones por primera vez, tiene que generar una altísima presión negativa de hasta -80 cm de H<sub>2</sub>O. Este dato pone de relieve la gran importancia que tiene, para los pulmones del recién nacido, evitar el colapso pulmonar y las atelectasias, porque conseguir reclutar los alvéolos una vez cerrados requiere presiones mucho más elevadas que las necesarias para evitar que se colapsen una vez abiertos (García Fernández J 2005; Motoyama E 2002)<sup>26,27</sup>.

La principal característica de los pulmones del neonato es su baja capacidad residual funcional (CRF), lo que condiciona por un lado, una mayor tendencia al colapso pulmonar y formación de atelectasias, y por otro un menor tiempo de oxigenación apnéica en comparación al adulto. Esta disminución de la CRF se debe a las fuerzas elásticas pulmonares que tienden a colapsarlo durante la espiración, y que no se ven frenadas por la caja torácica cartilaginosa del niño que no evita de forma tan eficaz que sus pulmones se colapsen, como sí lo hace la caja torácica ósea del adulto.

Otro factor que agrava esta situación es que el neonato siempre tiene que estar en decúbito de forma fisiológica, ya que no se puede sentar o poner de pie, lo que hace que de forma constante el contenido abdominal comprima el diafragma y se reduzca aún más su CRF (Motoyama E 2002; Frerichs I 2003)<sup>27,28</sup>. De esta manera, la CRF del neonato está muy cercana al volumen crítico de cierre alveolar, que es el mínimo volumen que los alvéolos necesitan para no colapsarse, por tanto ante la más

mínima apnea, como por ejemplo en la inducción anestésica o administración de fármacos depresores respiratorios, el pulmón del neonato se va a colapsar más rápido que el del adulto. El neonato, en condiciones fisiológicas, para evitar el colapso pulmonar, realiza un cierre de las cuerdas vocales antes del final de la espiración y detiene la espiración, mediante el reflejo de cierre glótico y el reflejo espiratorio de Hering-Breuer. Gracias a estos reflejos el neonato mantiene un volumen pulmonar al final de la espiración (VPFE) que es superior a su capacidad residual funcional y al volumen de cierre, generándose así mismo una auto-PEEP o PEEP intrínseca (2-3 cmH<sub>2</sub>O). Esta PEEP intrínseca mantiene en condiciones fisiológicas el pulmón del recién nacido sano en una zona segura para evitar la formación de atelectasias durante su respiración habitual. Cualquier situación que bloquee todos estos mecanismos de defensa fisiológicos (anestesia, sedación, relajantes musculares, intubación,...) o que incremente el volumen de cierre del pulmón neonatal (déficit de surfactante, broncodisplasia o fibrosis pulmonar,...) hace que el pulmón del neonato se colapse con mucha más facilidad que el del adulto y por tanto, no tengamos más remedio que someterlo a técnicas de reclutamiento pulmonar, y posterior empleo de PEEP en su mantenimiento ventilatorio para conseguir su estabilidad pulmonar (García Fernández J 2005; Motoyama E 2002; Dimitriou G 2002)<sup>26,27,29</sup>.

Otra característica fisiológica del neonato que hay que tener muy en cuenta es que presenta un consumo metabólico de oxígeno 2 o 3 veces superior al del adulto (5-6 ml/kg/min vs 2-3 ml/kg/min). Este consumo de oxígeno aumentado contribuye a que el tiempo de oxigenación apneica del neonato sea mucho menor en comparación con el adulto. El tiempo de oxigenación apneica, definido como el tiempo que una persona permanece con saturación superior a 91% sin necesidad de ventilar, es



importante tenerlo en consideración clínica, porque es el tiempo del que se dispone durante la inducción anestésica antes de que disminuya el oxígeno arterial por debajo de cifras normales previo a la intubación. Así, en un adulto sano el tiempo de oxigenación apnéica puede ser de minutos, mientras que en el neonato sano este tiempo es siempre menor de 30 segundos (García Fernández J 2005; Motoyama E 2002; Dimitriou G 2002, Wolkoff LI 2000)<sup>26,27,29,30</sup>.

Otra diferencia de relevancia clínica es la inmadurez relativa del centro respiratorio del neonato, que en algunos niños provoca pausas o incluso apneas espontáneas, produciendo el síndrome de hipoventilación central congénito (SHCC) (Tibbals J. 2003)<sup>31</sup>. Esta inmadurez hace que el neonato sea más sensible a la depresión respiratoria por opiáceos, ya que a dosis terapéuticas bajas (incluso de 1 µg /kg de fentanilo) puede aparecer apnea postanestésica prolongada, que debutaría con una parada respiratoria incluso horas después de una anestesia. Por ello se recomienda siempre una vigilancia monitorizada de al menos 24 horas después de una anestesia general de un neonato o prematuro hasta las 50 semanas postconcepción (Motoyama E 2002; Coté CJ)<sup>27,32</sup>.

Existen unas implicaciones fisiológicas en el neonato que hacen que las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica invasiva sean más frecuentes y más graves que en el adulto. En primer lugar, la distensibilidad dinámica pulmonar ( $C_{din}$ ) del neonato es muy baja ( $< 5 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ ), frente a la distensibilidad de la pared torácica ( $C_{tor}$ ) que es muy elevada ( $100 \text{ ml /cm H}_2\text{O}$ ). Esta disociación entre  $C_{din}$  y  $C_{tor}$  hace que el neonato sea muy sensible al barotrauma en ventilación invasiva a presión positiva, ya que la pared torácica nunca va a contener o frenar

suficientemente la distensión de los pulmones (García Fernández J 2005; Motoyama E 2002; Wolkoff LI 2000; Pandit PB 2001)<sup>26,27,30,33</sup>.

Además los niños pequeños generan grandes resistencias al flujo respiratorio, ya que los diámetros más pequeños de los tubos endotraqueales (2,5 – 4 mm) hacen que el flujo laminar se convierta en turbulento (Manczur T 2000)<sup>34</sup>. Según la Ley de Poiseuille (donde  $\phi$  es el flujo,  $r$  es el radio interno del circuito,  $L$  la longitud del mismo,  $\Delta P$  la caída de presión entre ambos extremos del circuito, y  $\eta$  la viscosidad dinámica):

$$\Phi = \frac{\pi r^4}{8\eta} \frac{\Delta P}{L}$$

el factor más importante en la determinación de las resistencias al flujo inspiratorio y espiratorio es el diámetro del tubo endotraqueal, y por esta razón, un simple edema postintubación en el niño de 1-2 años puede significar un trabajo respiratorio tan importante que le lleve a una parada respiratoria en pocos minutos, ya que puede suponer una reducción de más del 50 % de su luz traqueal, mientras que esta situación en el adulto es muy difícil que se produzca.

Los niños son más propensos a presentar alteraciones y lesiones por la intubación endotraqueal mucho antes y más fácilmente que el adulto. Así, niños intubados durante más de cuatro días pueden presentar ya granulomas en cuerdas vocales o lesiones isquémicas de mucosa traqueal. Esto hace que puedan tener estenosis traqueales clínicamente relevantes con menos días de ventilación mecánica que el paciente adulto. Además, las traqueostomías por intubaciones prolongadas tienen mayor tasa de complicaciones a largo plazo que en el adulto, debido a que la

tráquea está aún en crecimiento, y la lesión de cualquiera de los centros de crecimiento cartilaginoso traqueal provocará con el tiempo una estenosis traqueal clínicamente importante (Motoyama E 2002; Jardine 1999)<sup>27,35</sup>.

Por toda esta serie de razones, conseguir un soporte ventilatorio eficaz sin necesidad de la intubación adquiere una especial importancia en el paciente pediátrico. Se ha demostrado que el pulmón del niño es más sensible al barotrauma, volutrauma, biotrauma, y atelectrauma que el adulto, y precisa de un apoyo ventilatorio más precoz para evitar el colapso pulmonar al que tiende en cuanto hipoventila, dadas sus diferencias fisiológicas respiratorias. A tenor de todas estas características fisiológicas se podría decir que la ventilación mecánica no invasiva puede mostrar especiales ventajas para el niño, y que estos beneficios puede que sean mayores cuanto más pequeño sea (Motoyama E 2002; Esteban 2004)<sup>27,36</sup>.

El concepto de *baby lung* – o pulmón de bebé - se propuso por Gattinoni y Pesenti en 2005 para comprender la fisiopatología de enfermedades pulmonares que cursan con disminución de elasticidad, como ocurre en el SDRA. Este concepto de *baby lung* se originó a raíz de imágenes tomadas mediante tomografía computarizada que mostraban que en la mayoría de los pacientes con LPA/SDRA el tejido normalmente aireado tenía las dimensiones del pulmón de un niño de 5 a 6 años de edad (300-500 g de tejido aireado). La distensibilidad del sistema respiratorio está linealmente relacionada con las dimensiones del *baby lung*, lo que sugiere que el pulmón en el SDRA no es rígido sino pequeño, con una elasticidad intrínseca casi normal. Al principio mantuvieron que este modelo de pulmón de bebé era una estructura anatómica *per se* en las regiones pulmonares no dependientes. Sin

embargo, la redistribución de la densidad del tejido pulmonar en decúbito prono muestra que el *baby lung* es un concepto funcional y no anatómico. Esto proporciona una base que justifica un tratamiento pulmonar delicado, y un contexto donde explicar conceptos como baro y volutrauma. Desde una perspectiva fisiológica, el modelo de pulmón del bebé ayuda a entender la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. En este contexto, lo que parece peligroso no es la relación  $V_c / \text{kg}$  sino la relación  $V_c / \text{pulmón del bebé disponible}$ . El mensaje que quisieron transmitir fue que cuanto menor es el pulmón de bebé, mayor es el riesgo de una ventilación mecánica no protectora. (Gattinoni, L. 2005)<sup>37</sup>.

#### 4. PULMÓN NEONATAL Y PERDIDA DE VENTILACIÓN ESPONTANEA DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA

En la inducción anestésica, durante la intubación, se provoca una fase de apnea en la que la presión alveolar se iguala a la atmosférica originándose colapso alveolar y subsecuentemente atelectasias.

La problemática ventilatoria en el aparato respiratorio de los neonatos es similar a la que se presenta en los pacientes con SDRA, no obstante sus características anatomopatológicas y fisiopatológicas son diferentes, como acabamos de describir. A pesar de ello, ambos presentan menor distensibilidad y mayores resistencias de las vías aéreas. Estas diferencias se reflejan en las curvas de Presión-Volumen (P-V) y Flujo-Tiempo (F-T). La curva P-V (Fig.B4) en su parte inspiratoria es prácticamente lineal en adultos sanos, hasta llegar a un punto de inflexión superior al alcanzar la capacidad pulmonar total.

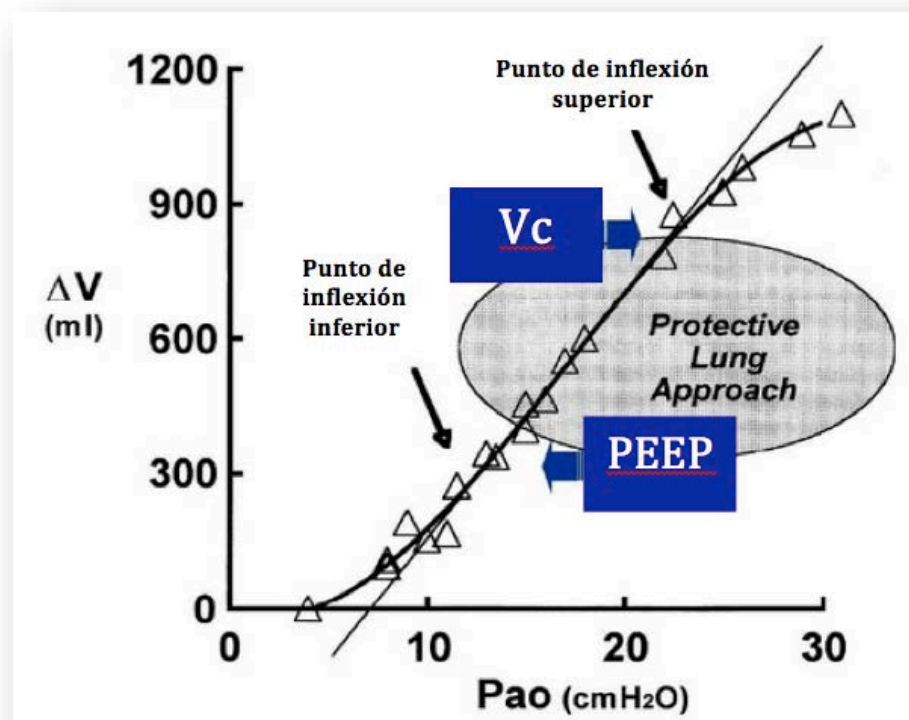


Figura B4. Curva Presión-Volumen en la que representa la zona de protección pulmonar y los puntos de inflexión superior e inferior, límite de volumen corriente, ( $V_c$ ) y presión positiva durante la espiración (PEEP).

Debido a esta disminución de la distensibilidad y al aumento de resistencias de la vía aérea, en el paciente pediátrico se requiere una presión muy superior para alcanzar el mismo volumen corriente ( $V_c$ ) que en el adulto con pulmón sano, lo cual se refleja en la curva P-V. Por otra parte, la zona espiratoria de la curva P-V, refleja la menor presión requerida para mantener un volumen pulmonar una vez que se ha conseguido abrir los alveolos colapsados, lo que se debe considerar en el manejo de la ventilación de los pacientes con SDRA (Barbas et al., 2003)<sup>38</sup>, y en el del RN sometido a ventilación mecánica (VM).

En la figura B5 se visualiza un detalle de la captura de pantalla de la estación de trabajo de anestesia. Se muestran las curvas de presión, flujo y volumen (de arriba a abajo) en relación con el tiempo.



Figura B5. Detalle de pantalla de la estación de trabajo de anestesia Flow-i de Maquet® en la que se observan las curvas:

- a) Presión / Tiempo
- b) Flujo / Tiempo
- c) Volumen / Tiempo

### 5. OTRAS CONSIDERACIONES RESPIRATORIAS DEL NEONATO

La incidencia de complicaciones respiratorias relacionadas con la anestesia es muy superior en neonatos y lactantes, que en otros grupos de edad. Esto es debido a la amplia diferencia en la fisiología respiratoria entre los diferentes grupos. Comparado con los niños mayores y los adultos, los neonatos y los lactantes tienen una ventilación menos eficiente.

Este hecho se debe a que:

- el pequeño diámetro de las vías aéreas aumenta la resistencia al flujo del aire
- la vía aérea del lactante tiene pocas estructuras de soporte y tiende al colapso
- la debilidad de la musculatura diafragmática e intercostal, con escasez de fibras tipo I (ricas en enzimas oxidativas, utilizadas en movimientos repetitivos), contribuye a la fatiga temprana de la musculatura respiratoria
- la caja torácica plegable y muy horizontal supone un pobre soporte a los pulmones, y contribuye poco a los cambios de volumen, manteniendo con dificultad la presión negativa intratorácica en cada respiración
- tienen un abdomen muy protuberante, lo que hace que la entrada de las vísceras abdominales dentro de la cavidad torácica disminuya la distensibilidad pulmonar, y que esto se agudice más durante la anestesia general, especialmente con el empleo de relajantes musculares en lactantes (71%), en los niños mayores (de 35 a 45%), e incluso en adultos (25.9%) (Tornero C 2015; Doyle E 2007)<sup>39,40</sup>.

Al nacimiento, los pulmones tan sólo poseen el 10% de los alveolos del pulmón adulto. El crecimiento alveolar se acelera desde el nacimiento y continúa hasta los 8 años. El resultado de esos pulmones con pequeños alveolos y menor número de los mismos, es una escasa distensibilidad (5ml/cm H<sub>2</sub>O en el recién nacido



y hasta 200 ml/cm H<sub>2</sub>O en los adultos), que contrasta con la elevada distensibilidad de una caja torácica cartilaginosa. El retroceso elástico de los pulmones arrastra el tórax en cada espiración, lo que se traduce en una disminución de la capacidad residual funcional (CRF). Por ello el recién nacido tiene que aumentar su trabajo respiratorio para mantener una CRF adecuada. Esto, unido a lo comentado anteriormente, lo hace especialmente vulnerable a sufrir insuficiencias respiratorias por fatiga durante periodos de obstrucción parcial de la vía aérea o de aumento de las demandas respiratorias (sepsis, neumonía) (Tornero C 2015; Doyle E 2007)<sup>39,40</sup>.

El volumen corriente, el espacio muerto, la relación entre ambos y la CRF, basados en el peso corporal permanecen relativamente constantes durante el desarrollo (Tabla B3). El consumo de oxígeno del neonato es muy superior (6-8ml/kg/min), por lo que la ventilación alveolar debe incrementarse de manera proporcional, a expensas de aumentar la frecuencia respiratoria.

La elevada relación ventilación minuto/CRF (5:1) en comparación con los adultos (2:1) limita las reservas de oxígeno durante los periodos de apnea u obstrucción de la vía aérea. Debido a esta relación, el tiempo necesario para la inducción por inhalación es menor en los neonatos (Tornero C 2015; Doyle E 2007)<sup>39,40</sup>.

<b>Componentes de la función pulmonar</b>	<b>Recién nacidos 0-3 días</b>	<b>Lactantes 1 año</b>	<b>Niños - adultos</b>
Consumo de oxígeno en reposo ( $V_{O_2}$ ) (ml/kg/min)	5 – 8	5	3 – 4
Ventilación minuto ( $V_E$ ) (ml/mg/min)	200 – 260	175 – 180	80 – 100
Frecuencia respiratoria (rpm)	30 – 50	20 – 30	12 – 16
Volumen corriente ( $V_C$ ) (ml/kg)	6 – 8	6 – 8	7 – 8
Espacio muerto ( $V_M$ ) (ml/kg)	2 -2,5	2 – 2,2	2 – 2,2
Relación $V_M/V_C$	0,3	0,3	0,3
Capacidad vital (CV) (ml/kg)	35 – 40	45 – 50	50 – 60
Capacidad residual funcional (CRF) (ml/kg)	22 – 25	25 – 30	30 – 45
Compliance pulmonar ( $C_P$ ) (ml/cm H <sub>2</sub> O)	5 – 6	15 – 20	130 – 150
Resistencia de la vía aérea ( $R_{va}$ ) (cm H <sub>2</sub> O/l/seg)	25 – 30	10 – 15	1,5 - 2

Tabla B3: Características ventilatorias distintivas en pediatría respecto al adulto (Tornero C 2015)<sup>39</sup>

Como ya hemos comentado, los volúmenes de cierre del neonato son mayores que los del adulto. La alta relación volumen de cierre/CRF aumenta las probabilidades atelectasias y de desequilibrio ventilación/perfusión, con una caída en la tensión arterial de oxígeno. La limitada reserva de oxígeno pulmonar se pone de manifiesto con la rápida desaturación que se produce en caso de obstrucción de la vía aérea o apnea (Tornero C 2015; Doyle E 2007)<sup>39,40</sup>.

La respiración neonatal es de predominio casi exclusivo diafragmático, de tal modo que situaciones patológicas como la distensión abdominal, la presencia de un neumotórax, o la disminución de la distensibilidad pulmonar se asocian a una respiración paradójica e insuficiencia respiratoria franca. La musculatura respiratoria accesoria de la vía aérea, tan eficaz en los adultos, es en los neonatos muy sensible a los efectos miorrelajantes de los halogenados, lo que explica la tendencia a la

obstrucción durante la ventilación espontánea si no se asiste convenientemente con una presión positiva continua en la vía aérea (Tornero C 2015; Doyle E 2007)<sup>39,40</sup>.

La combinación de un mayor trabajo respiratorio, un consumo de oxígeno aumentado, una relación ventilación alveolar/CRF elevada, un volumen de cierre alto, y susceptibilidad a fatiga de la musculatura diafragmática, indican como mejor opción la anestesia basada en intubación traqueal asociada a ventilación asistida en los pacientes neonatales.

En los lactantes menores de 3 semanas, la hipoxia estimula inicialmente la ventilación, aunque después la reduce. A partir de las 3 semanas, la hipoxia provoca hiperventilación mantenida. La función de los quimiorreceptores está desarrollada, por lo que la hipercarbia estimulará la ventilación. La respiración periódica con pausas apnéicas intermitentes menores de 10 segundos es frecuente en el recién nacido y hasta los 3 meses de vida. La hipoxia, la sepsis, y la anestesia pueden acentuar la respiración periódica y la apnea de los neonatos con una incidencia de hasta un 30% tras la cirugía (Tornero C 2015; Doyle E 2007)<sup>39,40</sup>.

Los neonatos y lactantes tienen unas peculiaridades anatómicas en la vía aérea a comentar. La relación que ocupa la lengua en la orofaringe es superior a los adultos, lo que predispone a la obstrucción de la vía aérea y dificulta la laringoscopia. La laringe está en una posición anterior y superior en el cuello (C3-C4) y más angulada, lo que permite la deglución simultáneamente a la espiración nasal (los lactantes respiran exclusivamente por la nariz hasta los 3-5 meses). La epiglotis es más estrecha, corta, en forma de U, y protruye posteriormente sobre la laringe con un

ángulo de 45 grados, por lo que las palas rectas de laringoscopio facilitan la visión de la glotis. La fijación anterior de las cuerdas vocales tiene una situación más caudal en los lactantes; esto predispone al atrapamiento del extremo del tubo endotraqueal en la comisura anterior durante la intubación. El cartílago cricoides es de forma cónica, y es la parte más estrecha de la vía aérea superior, de modo que, a diferencia de los adultos, cuando un tubo atraviesa las cuerdas vocales no significa que sobrepase la región subglótica, motivo que lleva tradicionalmente a la utilización de tubos sin neumotaponamiento en niños. En un neonato la longitud de la tráquea es sólo de 5 cm, por lo que es fácil que el tubo endotraqueal se desplace a una posición endobronquial durante la intubación (Tornerio C 2015; Doyle E 2007)<sup>39,40</sup>.

### 6. LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL RECIÉN NACIDO

Cuando el soporte respiratorio a un neonato requiere la intubación endotraqueal, introduciendo un volumen de gas al pulmón mayor que el espacio muerto fisiológico, a una frecuencia menor de 100 respiraciones por minuto, estamos ante la que se considera *ventilación respiratoria invasiva convencional*. Desde el inicio de los años sesenta del siglo XX se han conocido diferentes términos y técnicas como ventilación con presión positiva intermitente o ventilación mandatoria intermitente (Gregory GA 1971)<sup>41</sup>. La ventilación se realizaba con dispositivos de flujo continuo, ciclados por tiempo y limitados por presión, independientemente de los esfuerzos respiratorios, favoreciendo la asincronía tanto inspiratoria como espiratoria. A este proceso se asociaron efectos adversos como la fuga aérea, y la alteración en el intercambio gaseoso y en el flujo sanguíneo cerebral, con mayor riesgo de hemorragia intraventricular (Perlman JM, 1983)<sup>42</sup>. La parálisis neuromuscular y la ventilación con frecuencias altas fueron soluciones propuestas para disminuir estas complicaciones (Stark AR, 1979; Greenough A, 1986)<sup>43,44</sup>. La falta de monitorización ventilatoria ocasionaba periodos de ventilación excesiva o insuficiente que no eran detectados.

En los años noventa del siglo XX los avances tecnológicos incorporados al diseño de los respiradores neonatales introdujeron importantes novedades en la ventilación neonatal. Se desarrollaron mejoras en la monitorización de la función pulmonar y la mecánica ventilatoria, así como en las distintas modalidades ventilatorias, encaminadas a sincronizar el esfuerzo respiratorio del paciente con el ciclado del respirador.

### **a) Aspectos prácticos de la ventilación mecánica neonatal**

Los principales objetivos cuando se inicia ventilación mecánica son conseguir una oxigenación y ventilación adecuadas, con el mínimo daño pulmonar, sin repercusión hemodinámica ni otros efectos adversos, y minimizando el trabajo respiratorio.

No existen unos criterios universales para la indicación de la asistencia respiratoria invasiva en el periodo neonatal. Por otra parte, el uso generalizado de la ventilación no invasiva o el tratamiento con surfactante han modificado sus indicaciones. Algunos criterios gasométricos propuestos serían (Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología, 2012)<sup>45</sup>:

- Hipoxemia grave:  $\text{PaO}_2 < 50\text{-}60$  mmHg con  $\text{FiO}_2 \geq 0.6$ ;  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg con  $\text{FiO}_2 > 0.4$  en prematuros de menos de 1250 g
- Hipercapnia grave:  $\text{PaCO}_2 > 65$  mmHg con  $\text{pH} < 7.25$
- Apnea o dificultad respiratoria que precise reanimación tras el fracaso de la ventilación no invasiva

Por otra parte, existe una dificultad en la recomendación de los objetivos gasométricos cuando estamos empleando ventilación mecánica en el RN. Puede ser seguro mantener la oxigenación en unos rangos de Presión parcial de  $\text{O}_2$  en sangre arterial ( $\text{PaO}_2$ ) de 50-60mmHg o de saturación de  $\text{O}_2$  ( $\text{SatO}_2$ ) de 88-92% en RN pretérmino, y  $\text{PaO}_2$  de 50-70mmHg o  $\text{SatO}_2$  de 90-95% en RN a término. En cuanto al valor de la Presión parcial de  $\text{CO}_2$  en sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ), podemos considerar

seguro mantener unos valores entre 45-55mmHg. Hemos de considerar la hipercapnia permisiva ( $\text{PaCO}_2$  hasta 65 con  $\text{pH} > 7.25$ ) en la fase crónica de la enfermedad.

### **b) Hipercapnia permisiva**

La hipercapnia permisiva es una estrategia de tratamiento en pacientes que reciben ventilación asistida en la que se aceptan niveles relativamente altos de  $\text{PaCO}_2$ , evitando la búsqueda agresiva de normocapnia así como ventilar con  $V_c$  altos, reduciéndose potencialmente el daño pulmonar (Tuxen DV 1994; Amato MB 1998; Carlo WA 2002)<sup>46,47,48</sup>. Paralelamente puede mejorar el gasto cardíaco al reducir la  $\text{Paw}$  fijada y proteger contra la hipoperfusión y el daño hipóxico desencadenado por la hipocapnia. Sin embargo, el rango ideal o seguro para la  $\text{PaCO}_2$  en esta población vulnerable todavía no ha sido establecido (Mariani G 1999)<sup>49</sup>. La estrategia recomendada sería reducir PIP, con ello disminuye el  $V_c$  para mantener una  $\text{PaCO}_2$  entre 45-55mmHg con  $\text{pH}$  por encima de 7.24. En cuanto a la evidencia, en la revisión bibliográfica realizada por Woodgate et al (Woodgate PG 2001)<sup>50</sup> no se encontraron pruebas de que la hipercapnia permisiva redujera la incidencia de muerte o enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas, la hemorragia intraventricular grado 3 o 4, o la leucomalacia periventricular. No hay evidencia suficiente para establecer una recomendación generalizada del uso de la hipercapnia permisiva en el RN.

### **c) Recomendaciones para la ventilación mecánica neonatal en el momento actual**

i. No hay un consenso sobre los beneficios de la ventilación mecánica sincronizada en el seguimiento e incidencia de displasia broncopulmonar en el RN. Pero basándonos en los aparentes efectos en la duración de la ventilación y las

diferentes ventajas comentadas previamente, podemos concluir que el uso de la ventilación sincronizada es beneficioso (*Recomendación A*).

ii. La combinación de las diferentes modalidades de sincronización en el RN prematuro puede disminuir el riesgo de lesión pulmonar (*Recomendación A*).

iii. El uso de volumen garantizado tiene efectos beneficiosos en el RN prematuro (*Recomendación A*). Disminuyendo el riesgo de muerte y/o displasia broncopulmonar, previene el volutrauma, evitando un insuficiente Vc y manteniendo más estables los gases sanguíneos. Puede minimizar los potenciales efectos adversos de la ventilación limitada por presión. No está globalmente consensuado el Vc óptimo para los diferentes estadios de la enfermedad pulmonar o de las distintas modalidades ventilatorias.

iv. No existen estudios controlados que aporten evidencia suficiente para recomendar cómo ha de hacerse el destete, por lo que todavía la retirada de la ventilación mecánica implica mucho más arte que ciencia, pero deberá de hacerse de forma progresiva, disminuyendo primero aquellos parámetros potencialmente más perjudiciales, y las estrategias que soporten todas las respiraciones espontáneas pueden ser las formas más eficaces de destete (*Recomendación A*).

v. En RN inmaduros, una vez asociadas metilxantinas (*Recomendación A*), sin administración previa de CPAP traqueal (Davis PG 2001)<sup>51</sup> (*Recomendación A*), ya que esta aumenta la resistencia y el trabajo respiratorio, pasar directamente a CPAP nasal (*Recomendación A*) o IMV nasal (*Recomendación A*). Se ha comprobado que esta recomendación es eficaz para reducir el fracaso de extubación y disminuir la necesidad de oxígeno a los 28 días en RN pretérmino que han precisado ventilación



mecánica. No se emplean esteroides preextubación de forma sistemática (*Recomendación A*) (Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología, 2012)<sup>45</sup>.

### 7. REPERCUSIONES PULMONARES TRAS LA CONEXIÓN A VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE LA ANESTESIA. FORMACIÓN DE ATELECTASIAS

Tras la conexión de un paciente que está en ventilación espontánea a VM, especialmente en el RN, se producen atelectasias pulmonares.

Las alteraciones en el intercambio gaseoso son una complicación frecuente durante la anestesia general y la ventilación mecánica. En 1963 Bendixen et al. (Bendixen HH 1963)<sup>52</sup> en un estudio observacional encontraron que el colapso pulmonar se observaba en el 85-90% de los pacientes sometidos a una anestesia general, y que estos cambios eran reversibles con hiperinsuflación pulmonar.

En la década de los 80 se estudió la presencia de atelectasias con tomografía computarizada (TC) tanto en niños como en adultos. En 1985 Brismar et al (Brismar B 1985)<sup>53</sup> demostraron que a los 5 minutos de la inducción ya se observaban áreas hiperdensas en los pulmones de pacientes bajo anestesia general. En 1989 Hedenstierna biopsió en el pulmón las zonas equivalentes a las imágenes densas que aparecían en TC después de la inducción anestésica, y confirmó anatomopatológicamente que eran atelectasias (Hedenstierna G 1985)<sup>54</sup>.

Actualmente las atelectasias se consideran la principal causa de hipoxemia intraoperatoria apareciendo en los primeros minutos de iniciada la AG. Se localizan fundamentalmente en las zonas dependientes del pulmón, y afectan hasta a un 5-6% del pulmón, incrementándose hasta en un 50% en determinadas cirugías. Su aparición se ha asociado a un aumento de la estancia hospitalaria, mayor incidencia de neumonía, y su tratamiento y prevención deben formar parte de nuestra práctica clínica habitual.

Hace más de una década que se definió el concepto de “pulmón abierto”, de modo que con la aplicación de estrategias de reclutamiento pulmonar se intentaba evitar y tratar el colapso pulmonar (Lachmann B 1992)<sup>55</sup>. Esta maniobra es muy variada y pretende abrir la mayor cantidad de unidades alveolares y mantenerlas abiertas durante el mayor tiempo posible con el fin de mejorar la oxigenación. Se ha utilizado eficazmente tanto durante la AG, como en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). (Grasso S 2002; Pelosi P 2001)<sup>56,57</sup>.

### **a) Causas de formación de atelectasias en anestesia general**

Podemos distinguir tres mecanismos como los principales contribuyentes en la formación de las mismas: por compresión, por absorción, y por disminución del surfactante. Otros factores clínicos como el tipo de anestesia, la duración, la posición quirúrgica, la obesidad, la edad, el hábito corporal, o las enfermedades pulmonares previas pueden de alguna forma influir en la aparición y/o la perpetuación del colapso pulmonar.

#### i. Atelectasias por compresión

Aparecen cuando la presión transmural negativa que distiende al alveolo disminuye o desaparece, llevando al colapso alveolar, situación que empeora en ausencia de respiración espontánea. La rápida aparición de atelectasias después de la inducción (menos de 5 minutos) sugiere un mecanismo de compresión más que de reabsorción por oclusión de la vía aérea (Brismar B, 1985)<sup>53</sup>. El diafragma normalmente separa la cavidad abdominal del tórax y permite mantener una diferencia de presión que favorece la expansión pulmonar. Después de la inducción anestésica, el diafragma se desplaza en dirección cefálica por lo tanto pierde efectividad en

mantener esa diferencia de presión, favoreciendo la compresión de áreas pulmonares como las bases. (Reber A 1998; Tusiewicz K 1977)<sup>58,59</sup>.

El colapso puede reducirse por estimulación del nervio frénico o con la utilización de ketamina, único inductor anestésico que mantiene la ventilación espontánea, lo cual refuerza la hipótesis de compresión como principal causa de atelectasias en anestesia general (Hedenstierna G 1994; Tokics L 1987)<sup>60,61</sup>. La zona diafragmática que más se desplaza después de la inducción es la más baja, mientras que la parte posterior se desplaza menos aunque está más influenciada por el efecto de los relajantes musculares. Las modificaciones en la geometría del tórax también contribuyen a la formación de atelectasias; con la utilización de TC se ha demostrado la disminución de la sección transversal del tórax en pacientes anestesiados (Kraye S 1987)<sup>62</sup>. La suma de estos dos mecanismos contribuye en definitiva a una reducción de la capacidad residual funcional (CRF) producida por compresión o por pérdida de la tracción de la pared torácica (Wahba RW 1991)<sup>63</sup>. La disminución del tono de los músculos intercostales, el desplazamiento de la sangre del tórax al abdomen con el consiguiente desplazamiento del diafragma, y las alteraciones de la dinámica diafragmática, aunque en menor medida, también contribuyen a la reducción de la CRF y a la aparición de atelectasias por compresión.

### ii. Atelectasias por absorción

El principal mecanismo de producción es la pérdida de comunicación de la vía aérea con la atmósfera, que produce atrapamiento de gas en una unidad alveolar distal. En principio la presión dentro del saco es similar a la atmosférica y/o a la administrada con el gas fresco. Si la sangre venosa mixta (SVM) perfunde los alvéolos no ventilados, el siguiente paso será el desplazamiento del gas del saco alveolar a la

sangre, hasta producir el colapso total de la unidad alveolar (Joyce CJ 1993)<sup>64</sup>. Esta situación se acelera mientras mayor sea la  $FiO_2$  del saco alveolar (aumenta el gradiente alveolo/SVM) (Burger EJ 1968; Rothen HU 1996)<sup>65,66</sup> (Figura B6).

Cuando disminuye la relación ventilación alveolar/perfusión (VA/Q) en una zona pulmonar por debajo del valor crítico, aumenta la aparición de atelectasias, especialmente con la utilización de  $FiO_2$  alta. Por todo esto, se ha observado una reducción en el número de atelectasias cuando se utilizan  $FiO_2$  más bajas en la inducción, en el mantenimiento y justo antes de la extubación (Reber A 1996; Rothen HU 1998; Rothen HU 1995)<sup>67,68,69</sup>.

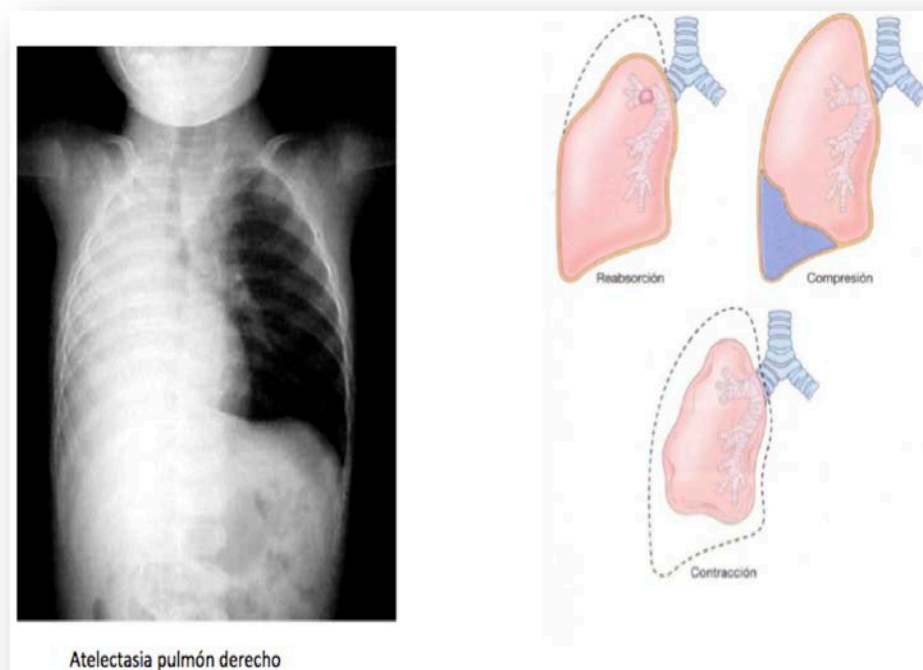


Figura B6 Atelectasia por reabsorción o por obstrucción: Consecuencia de una obstrucción total en una vía aérea. Atelectasia por compresión: surge siempre que la cavidad pleural se rellena en parte o del todo por un exudado líquido, sangre o aire. Atelectasia por contracción: tiene lugar cuando alguna transformación fibrótica del pulmón o de la pleura local o generalizada obstaculiza la expansión íntegra.

### iii. Atelectasias por pérdida de surfactante

El surfactante pulmonar que recubre la superficie alveolar está compuesto por fosfolípidos (principalmente fosfatidilcolina), lípidos neutros y apoproteínas específicas (proteínas surfactante A, B, C y D). Esta sustancia estabiliza al alveolo mediante la reducción de la tensión superficial impidiendo el colapso alveolar.

La función estabilizadora del surfactante pulmonar puede estar afectada por los gases anestésicos, como se ha demostrado en trabajos realizados *in vitro*, en los que se ha visto que la disminución del volumen pulmonar se relaciona con la concentración utilizada de gases anestésicos (Woo SW 1969)<sup>70</sup>. La ventilación mecánica también disminuye la concentración de surfactante en la pared alveolar (Otis DR 1993; Nakos G 2003)<sup>71,72</sup>.

La recurrencia de atelectasias en menos de 5 minutos, después de una maniobra de reclutamiento (MR) con FiO<sub>2</sub> 1.0, o inmediatamente después de suprimir la PEEP con FiO<sub>2</sub> 0.4, sugieren inestabilidad del surfactante en los alvéolos colapsados.

Los tres mecanismos: compresión, absorción, y disminución de surfactante pueden contribuir a la formación de atelectasias, aunque dado que la reserva y el recambio de surfactante es aproximadamente de 14 horas, su participación en la génesis de las atelectasias en pacientes con pulmón sano podría no ser relevante. Sin embargo, distinto es el papel del surfactante en la perpetuación de las atelectasias preformadas y en los pacientes con afectaciones agudas del pulmón como el SDRA. Por todo ello, se considera que la absorción del gas atrapado y la compresión son los dos mecanismos fundamentales de producción de atelectasias durante el período perioperatorio. (Magnusson L 2003; Warner DO 2000; Duggan M 2005)<sup>73,74,75</sup> (Figura B7).

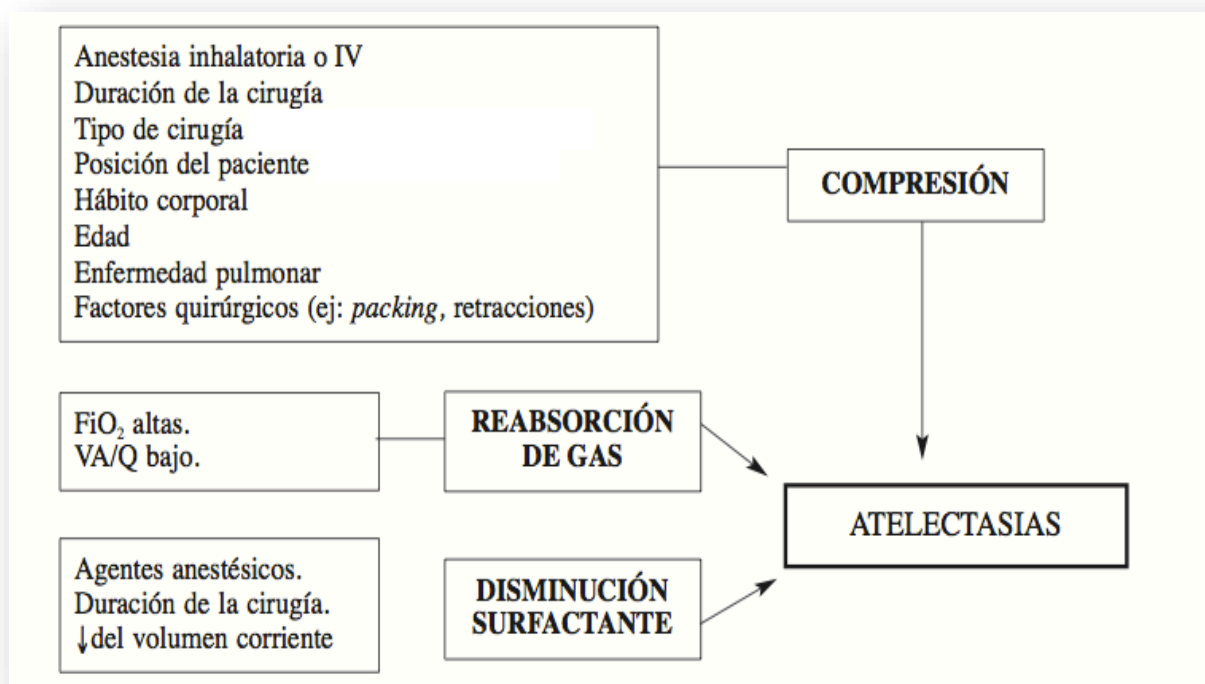


Figura. B7. Mecanismo de producción de atelectasias. IV: intravenoso. Va/Q: relación ventilación perfusión. FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno. (Modificado de Duggan M, 2005)<sup>75</sup>.

### b) Factores que influyen en la formación de atelectasias en anestesia general

#### i. Fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)

La utilización de altas concentraciones de oxígeno se ha relacionado con la formación de atelectasias (Rothen HU 1995)<sup>69</sup>. Así, un estudio mediante anestesia total intravenosa demostró que sin preoxigenación no se veían atelectasias inmediatamente después de la inducción, sin embargo cuando se aumentaba la FiO<sub>2</sub> a 1.0 las atelectasias aparecían (Reber A 1996)<sup>67</sup>.

La posibilidad de no poder intubar ni ventilar durante la inducción es impredecible en un número importante de pacientes que se someten a una anestesia general (Pearce A 2005; Langeron O 2000)<sup>76,77</sup>, y la utilización de concentraciones

más bajas de oxígeno puede aumentar el riesgo de hipoxemia si el manejo de la vía aérea es difícil, por lo tanto el uso de  $\text{FiO}_2$  baja durante la inducción no está recomendado (Edmark L 2003)<sup>78</sup>, en tanto no se conozca el verdadero impacto de las atelectasias en la morbilidad y la mortalidad relacionada con las complicaciones postoperatorias.

Está siendo cuestionada la práctica habitual de utilizar  $\text{FiO}_2$  entre 0.3 y 0.4 durante el mantenimiento de la anestesia general, ya que algunos estudios muestran que con una  $\text{FiO}_2$  de 0.8 aumenta la respuesta antimicrobiana mediada por macrófagos en el pulmón (Kotani N 2000)<sup>79</sup>, disminuye el índice de infecciones de la herida en cirugía colorrectal, y no se observa diferencia en la incidencia y gravedad de las atelectasias entre  $\text{FiO}_2$  de 0.3 y 0.8 en el primer día postoperatorio (Belda FJ, 2005)<sup>80</sup>. Todo ello sugiere, que la utilización de  $\text{FiO}_2$  más altas probablemente sea beneficiosa en algunas situaciones. En un estudio randomizado, controlado y doble ciego, desarrollado por Belda et al. (Belda FJ, 2005)<sup>80</sup> también se observó un resultado favorable utilizando oxígeno suplementario con  $\text{FiO}_2$  0.8 intraoperatorio, y hasta 6 horas del postoperatorio en cirugía colorrectal. Disminuyó un 39% la infección asociada a la herida quirúrgica, y los pacientes tuvieron menor estancia hospitalaria.

La utilización de PEEP podría impedir la formación de atelectasias aún con  $\text{FiO}_2$  1.0 (Neumann P, 1999)<sup>81</sup>; esto permitiría la utilización de  $\text{FiO}_2$  altas en pacientes seleccionados, considerando que es muy probable que no aumente la incidencia de colapso del parénquima pulmonar (Figura B8).



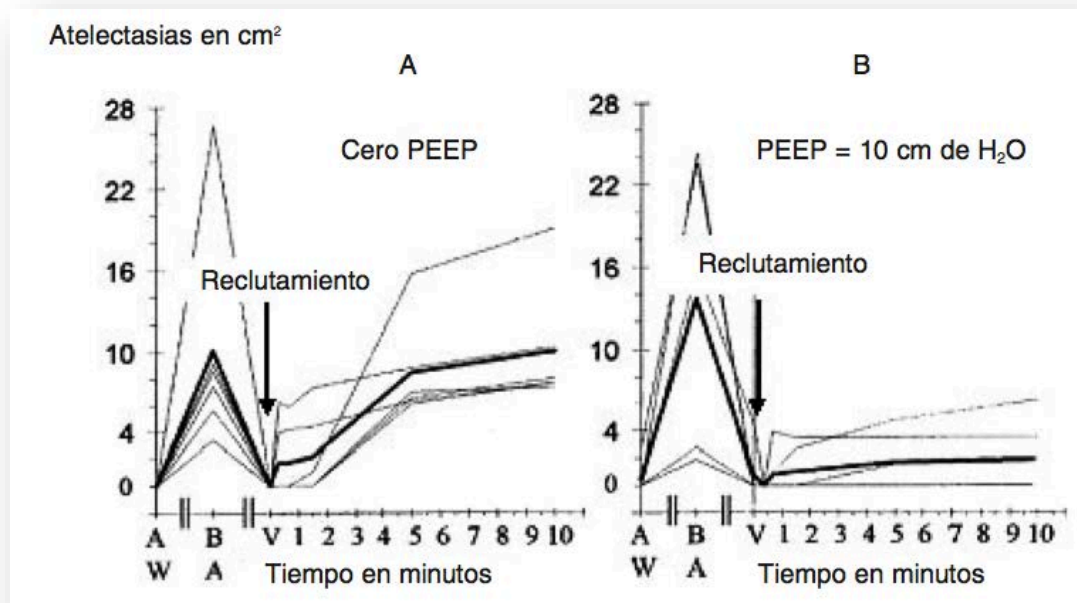


Figura. B8. Efecto de la PEEP en la prevención de atelectasias. Disminución del área de atelectasias en los pacientes con PEEP, el beneficio se mantiene, aún con la utilización de FiO<sub>2</sub> de 1.0. PEEP: Positive end expiratory pressure. FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno (en las gráficas, cada una de las líneas representa niveles diferentes de FiO<sub>2</sub>). (Tomado de Neuman P, 1999)<sup>81</sup>.

## ii. Edad

Las atelectasias se presentan en todas las edades desde el RN hasta los pacientes adultos (Bendixen HH 1963; Brismar B 1985; Strandberg A, 1986)<sup>52,53,82</sup>. Los niños (especialmente de 1 a 3 años) tienen una pared torácica muy deformable, por lo que la contracción del diafragma puede causar un movimiento paradójico del tórax, y como la distensibilidad del pulmón está disminuida en relación con la del tórax, esto se traduce en una disminución de la CRF comparado con el adulto (Craig DB 1971)<sup>83</sup>.

Los niños están más predispuestos a la fatiga muscular, e incluso a la obstrucción de la pequeña vía aérea aún con respiración espontánea, por esa razón los

niños tienen más riesgo de presentar atelectasias que los adultos (Lam WW 1998)<sup>84</sup>. Así, se ha observado que en niños la aplicación de una estrategia de reclutamiento alveolar y la utilización de PEEP (5 cm de H<sub>2</sub>O) de mantenimiento durante toda la anestesia es capaz de reclutar unidades alveolares y evitar la aparición de atelectasias (Tusman G 2003; Serafini G 1999)<sup>85,86</sup>.

### iii. Posición quirúrgica y tipo de cirugía

En el adulto el cambio de posición de pie a decúbito supino disminuye la CRF (Klingstedt C 1990)<sup>87</sup> en 500-700 ml. Con la posición de Trendelenburg el contenido abdominal desplaza el diafragma en dirección cefálica con la consecuente disminución de CRF (Slocum HC 1947)<sup>88</sup>. En el decúbito lateral el pulmón dependiente (inferior) está predispuesto a sufrir atelectasias mientras que el independiente (superior) aumenta su CRF (Kraye S 1989)<sup>89</sup>. Con el decúbito prono aumenta levemente la CRF pero no disminuye significativamente la aparición de atelectasias (Lumb AB 1991; Pelosi P 2001)<sup>90,91</sup>.

Todas las cirugías que incluyan toracotomía tienen un aumento significativo de atelectasias, en especial si incluyen *bypass* cardiopulmonar (BCP) (Torda TA 1974; Magnusson L 1997)<sup>92,93</sup>. La utilización de PEEP durante el período de circulación extracorpórea, podría mejorar el intercambio gaseoso postoperatorio (Loeckinger A 2000)<sup>94</sup>. Así mismo, la apertura del pulmón con una estrategia de reclutamiento alveolar y la aplicación de PEEP (5 a 10 cm de H<sub>2</sub>O) después del BCP aumenta la CRF, mejora significativamente la oxigenación y no parece aumentar la post-carga del ventrículo derecho (Claxton BA 2003; Reis Miranda D 2004; Reis Miranda D 2005)<sup>95,96,97</sup>.

Cuando se colapsa el pulmón no dependiente en cirugía torácica, el *shunt* derecha-izquierda intrapulmonar alcanza el 30% a 40% y esta situación se asocia a hipoxemia. Se estima que el pulmón dependiente podría ser responsable de hasta un 10% del *shunt*, y es muy probable que esa fracción de *shunt* se deba a las atelectasias en el pulmón dependiente (Tusman G 2002)<sup>98</sup>.

Después de la cirugía abdominal abierta, la capacidad vital forzada cae más del 60% en el primer segundo (Williams CD 1975; Craig DB 1981)<sup>99,100</sup>, la CRF disminuye y aparecen áreas de colapso alveolar en la mayoría de los pacientes (Lindberg P 1992; Hedenstierna G 1989)<sup>101,102</sup>.

El dióxido de carbono utilizado en la cirugía abdominal laparoscópica, aumenta la presión intraabdominal e influye negativamente sobre la función pulmonar, reduciendo la CRF y favoreciendo la aparición de atelectasias (Kum CK 1996)<sup>103</sup>. En el postoperatorio de colecistectomía laparoscópica, el atrapamiento de gas entre el diafragma y el hígado puede aumentar el dolor y comprometer la ventilación (Jackson SA 1996; Fredman B 1994)<sup>104,105</sup>. Sin embargo, la lesión de los músculos de la pared abdominal es menor, y esto favorece la recuperación de la función pulmonar (Frazee RC 1991)<sup>106</sup>. En cirugía colorrectal laparoscópica los resultados son ambiguos.

### iv. Volumen corriente

En pacientes con lesión pulmonar se ha observado que la utilización de un modo ventilatorio que utilice volúmenes corrientes bajos previene el daño pulmonar, y esto se traduce en un aumento de la supervivencia de estos pacientes (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as

compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome 2000; Slutsky AS 1993)<sup>107,108</sup>.

### **c) Detección de atelectasias en cuidados críticos**

Las atelectasias pueden sospecharse cuando hay una alteración aguda en la fisiología pulmonar que se puede manifestar como hipoxemia con disminución de la saturación de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>), disminución de la distensibilidad, o aumento de las resistencias pulmonares. La confirmación de la aparición de atelectasias se puede realizar por diferentes métodos:

#### **i. Radiografía de tórax convencional**

Los signos generales de atelectasia se relacionan con la pérdida de volumen: el signo más directo, sensible y relevante es el desplazamiento de la cisura. Otros signos como el desplazamiento del mediastino, desviación de la tráquea o la elevación del hemidiafragma ipsilateral son la expresión máxima de la pérdida de volumen. Cuando se afecta un lóbulo, el aumento de densidad del parénquima colapsado (a menudo triangular) y la hiperinsuflación compensatoria de los territorios ventilados se puede detectar en al menos una proyección (Simon G 1975)<sup>111</sup>. Si las atelectasias se producen por obstrucción, se puede visualizar el árbol bronquial a partir del cual hay ausencia de ventilación, pero si las atelectasias se producen por absorción pueden ser difíciles de diagnosticar desde el punto de vista radiológico.

A pesar de los signos radiológicos, la efectividad de la radiografía de tórax para detectar atelectasias durante la anestesia general o durante la ventilación mecánica es menos evidente (Prys-Roberts C 1967)<sup>112</sup>.



Figura B9: Atelectasia pulmonar derecha

### ii. Tomografía computarizada

La Tomografía Computarizada (TC) es el método de elección para la visualización del pulmón, por su elevada disponibilidad, resolución y velocidad. Con la TC convencional es posible medir toda la superficie pulmonar aireada, volúmenes pulmonares por regiones, y las áreas reclutadas en un número variado de condiciones clínicas e intervenciones (Simon BA 2000)<sup>113</sup>.

Las atelectasias en el *scanner* han sido definidas como píxeles con valores de atenuación entre -100 (blanco) y +100 (negro) unidades Hounsfield (UH). La primera vez que se diagnosticaron atelectasias en un paciente anestesiado fue en 1980 (Brismar B 1985; Damgaard-Pedersen K 1980)<sup>53,114</sup>. Posteriormente Lundquist (Lundquist H 1995)<sup>115</sup> estudió, en pacientes anestesiados para cirugía abdominal

programada, las diferentes densidades pulmonares antes y después de la inducción, identificando las áreas dependientes del pulmón como las que más tendencia al colapso tenían, y observó que más del 90% de los pacientes anestesiados presentaban áreas de atelectasias. Rouby (Rouby JJ 2000)<sup>116</sup> valoró la sobredistensión alveolar inducida por PEEP con TC, y determinó el umbral para diferenciar el reclutamiento inducido por PEEP de la sobredistensión alveolar inducida por PEEP, fijando el límite en 900 UH, de tal manera que las áreas que presenten densidades iguales o mayores a 900 UH se consideran sobredistendidas.

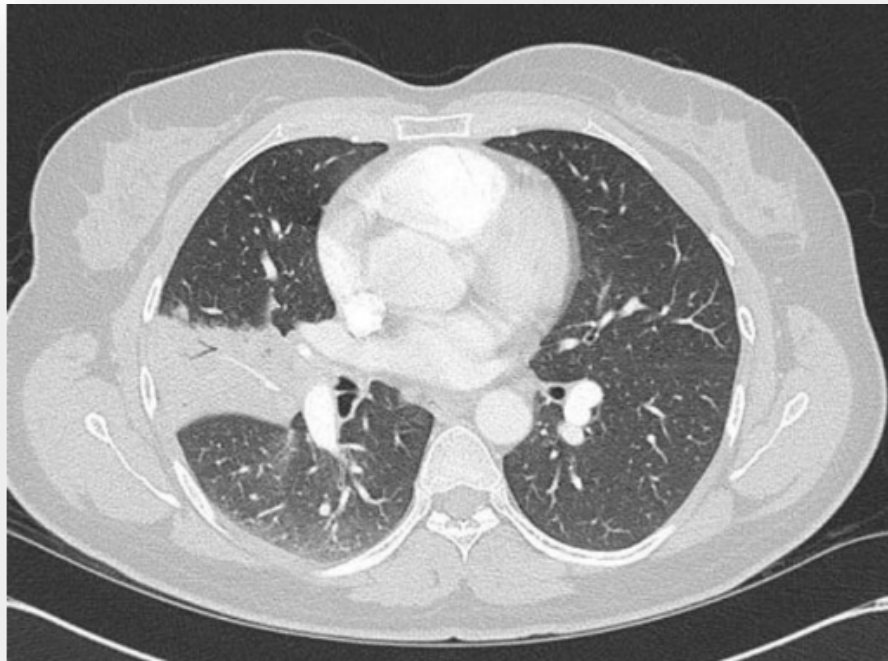


Figura B10: Tomografía computarizada de tórax que demuestra engrosamiento pleural de la mitad inferior de la fisura media derecha con atelectasia subsegmentaria adyacente del segmento lateral del lóbulo medio derecho con algunas zonas de broncograma aéreo y bronquiectasias.

### iii) Tomografía por impedancia eléctrica

La tomografía de impedancia eléctrica (TIE) es una técnica de monitorización no invasiva y libre de radiación que permite obtener imágenes en tiempo real de la ventilación. El uso de la TIE en pacientes de cuidados críticos comienza a ser habitual en algunas unidades. Además de su papel bien establecido en la descripción de la distribución de la ventilación alveolar, la TIE ha demostrado ser una herramienta útil para detectar el colapso pulmonar y constatar el reclutamiento pulmonar, tanto a nivel regional como a nivel global (Blankman P 2014; Wolf GK 2013)<sup>117,118</sup>. La TIE también se ha utilizado para diagnosticar casos de neumotórax y derrame pleural durante la ventilación mecánica alcanzando altos niveles de sensibilidad (Costa E 2009)<sup>119</sup>. Además, con la inyección de una solución salina hipertónica como agente de contraste, es posible estimar las distribuciones de la ventilación / perfusión pulmonar (Borges JB, 2012)<sup>120</sup>. Por tanto la TIE es una técnica barata, no invasiva que permite la monitorización continua de la ventilación en tiempo real ganando así aceptación en cuidados críticos. Queda por precisar la monitorización de la perfusión, aun en estadios experimentales y conseguir dispositivos que permitan su implementación en el paciente pediátrico (Costa E 2009)<sup>119</sup>.

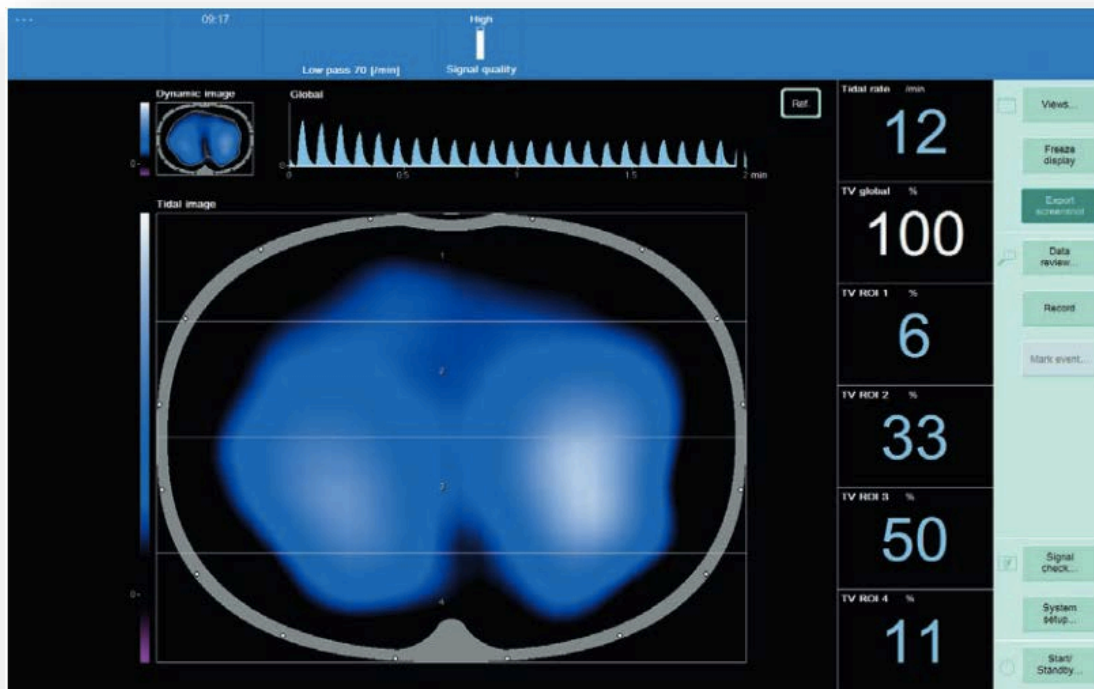


Figura B11: Aspecto de la pantalla de un dispositivo de TIE

#### iv) Ecografía pulmonar

Las consolidaciones pleurales - entre las que se encuentran las atelectasias pulmonares, además de neumonías, tuberculosis pulmonar, procesos neoplásicos, infartos pulmonares, etc – son entidades que pueden ser bien estudiadas mediante ecografía pulmonar llegando a alcanzar una sensibilidad del 83% si la comparamos con la TC.

Las atelectasias presentan características sonográficas diferentes en función del mecanismo que las origine:

- Atelectasias por compresión extrínseca: se producen al aumentar la presión pleural por encima de la atmosférica por acumulación de un fluido. Sonográficamente aparecen con morfología en *gorro puntiagudo* (Figura B12), el borde en contacto con el pulmón no



atelectásico aparece velado y puede llegar a verse broncograma aéreo dinámico, ya que se aprecia con la inspiración.



Figura B12: Patrón ecográfico de la atelectasia por compresión. Mujer de 65 años con derrame pleural en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Se aprecia la morfología típica en gorro puntiagudo de la atelectasia. En rojo se resalta la localización del diafragma y en azul la atelectasia (Muñoz MJ 2009)<sup>121</sup>

- Atelectasias obstructivas: debidas a la obstrucción aérea en bronquios centrales (como en los procesos tumorales) o en bronquios periféricos (impactación mucosa); sonográficamente presentan textura hepática (hepatización pulmonar). El borde en contacto con el pulmón sano suele estar velado y su signo típico es la presencia de broncograma fluido (Figura B13). Se puede observar broncograma aéreo, pero en este caso estático. No suele advertirse derrame pleural.

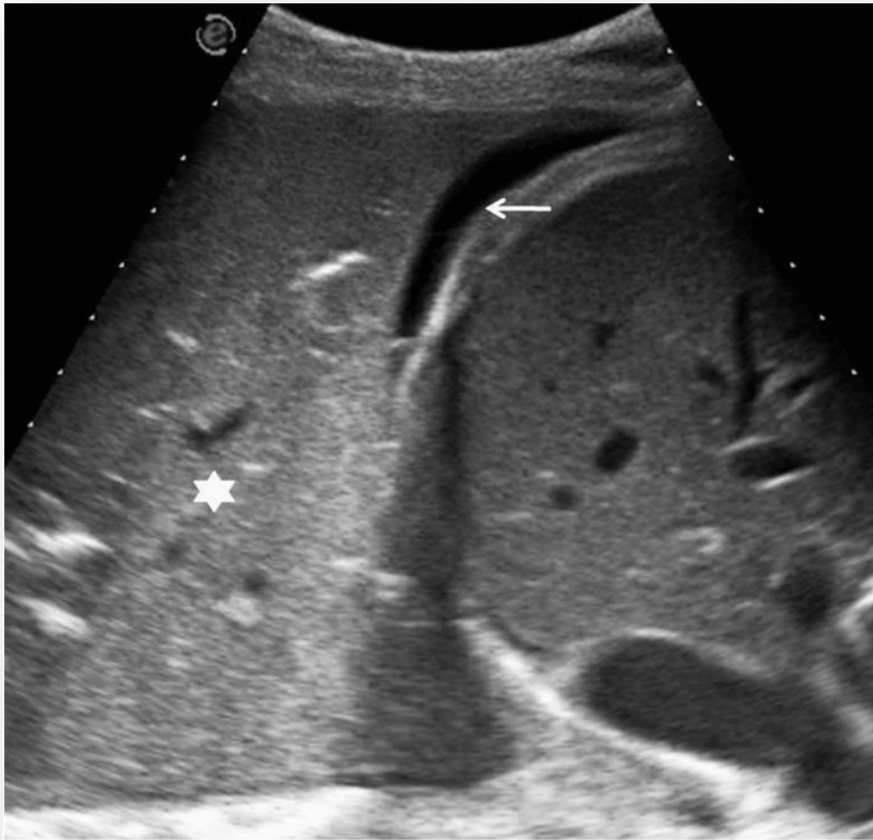


Figura B13: Ecografía realizada a un paciente ingresado en una unidad de cuidados intensivos, con radiografía de tórax de difícil interpretación. Se observan una voluminosa consolidación pulmonar con hepatización pulmonar (asterisco) y un mínimo derrame pleural subpulmonar (flecha) (Vollmer I 2010)<sup>122</sup>.

- Consolidaciones neoplásicas: forman parte del diagnóstico diferencial de las consolidaciones subpleurales, pero no entraremos a estudiarlas en profundidad en este texto. Algunas de sus características más distintivas son la ecotextura heterogénea con los bordes nítidos muy marcados, que suelen lanzar excrecencias hacia pulmón sano y puede invadir estructuras adyacentes, así como llegar a destruir la arquitectura pulmonar. Mediante doppler puede asimismo estudiarse la vascularización tumoral.

- Consolidaciones vasculares: infarto pulmonar. Igual que en el caso de las neoplásicas, en este texto solo describiremos de forma somera sus características más llamativas. Los infartos pulmonares suelen identificarse como zonas triangulares cuya base reside en la pleura, de ecotextura granular, broncograma aéreo central, y puede encontrarse la presencia de un *vaso centinela* (estructura tubular hipoecoica en el vértice de la lesión correspondiente con el vaso trombosado) (Muñoz MJ, 2009)<sup>121</sup>.

### 8. ESTRATEGIAS DE RECLUTAMIENTO ALVEOLAR

#### a) Definición y justificación

Las maniobras de reclutamiento (MR) pulmonar se definen como estrategias ventilatorias utilizadas para reabrir la áreas de pulmón colapsado y atelectasiado, y posteriormente mantenerlas abiertas durante la ventilación mecánica (Lachmann B 1992)<sup>55</sup>.

La hipoxemia postoperatoria es un evento muy frecuente que afecta a entre el 30 y el 50% de los pacientes aun después de una cirugía sin complicaciones (Hofer S 2006)<sup>123</sup>. Hasta el 40% de las hipoxemias postoperatorias pueden llegar a complicarse dependiendo del tipo de cirugía, la edad del paciente y su peso (Arozullah AM 2000)<sup>124</sup>.

La administración de oxígeno y la espirometría incentivada suelen ser tratamiento suficiente, aunque la insuficiencia respiratoria se puede presentar (Stock MC 1985)<sup>125</sup>. En un estudio observacional que incluía a 24.000 pacientes (Rose DK 1994)<sup>126</sup>, el 10% requirieron alguna intervención distinta de oxígeno suplementario, lo cual aumentó la morbilidad y la mortalidad. Los pacientes adultos que tuvieron una hipoxemia leve pero sostenida ( $SpO_2 > 85\%$  y  $< 90\%$ ) más de 5 minutos o un episodio de hipoxemia grave ( $SpO_2 < 80\%$ ) tuvieron más incidencia de isquemia silente postoperatoria (Lawrence VA 1995)<sup>127</sup>.

Aunque la depresión respiratoria asociada al efecto residual de los anestésicos, la hipovolemia, el gasto cardiaco bajo y la anemia pueden ser causa de hipoxemia postoperatoria, las atelectasias son una causa importante de su aparición. Parece probable que la prevención de atelectasias durante la inducción, el mantenimiento y el postoperatorio, pueden aumentar las reservas

de oxígeno y disminuir la incidencia de hipoxemia postoperatoria, así como las complicaciones asociadas a la misma

En los siguientes apartados vamos a centrarnos en la MR utilizada en pacientes con pulmón sano sometidos a anestesia general.

### **b) Utilización de PEEP**

Su utilización en la prevención de atelectasias durante la inducción anestésica fue estudiada por Rusca (Rusca M 2003)<sup>128</sup> en pacientes sometidos a cirugía programada utilizando presión positiva continua en la vía aérea; CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), de 6 cmH<sub>2</sub>O con ventilación espontánea y luego una PEEP de 6 cmH<sub>2</sub>O con ventilación mecánica. En la TC post inducción no aumentó el porcentaje de atelectasias respecto a la TC pre-inducción; además mejoró la oxigenación y disminuyó la PaCO<sub>2</sub> respecto al grupo control.

Uno de los principales problemas de la aplicación de PEEP altas (> de 8 cm de H<sub>2</sub>O), si no se realiza una MR previamente, es que puede sobredistender alveolos abiertos, comprimir los vasos que los irrigan, y de esta manera aumentar el *shunt* y empeorar la oxigenación. Por todo ello, la utilización de PEEP de forma aislada, hoy en día, se considera especialmente útil en la prevención del colapso alveolar de los alvéolos ya abiertos después de alguna MR, ya que se ha demostrado que los alvéolos atelectasiados una vez abiertos son inestables y sin una adecuada PEEP se vuelven a cerrar (Kavanagh BP 2003)<sup>129</sup>.

El tratamiento precoz con CPAP en el postoperatorio también podría ser beneficioso, considerando que las atelectasias son una de las principales causas de hipoxemia postoperatoria en los pacientes con pulmón sano. Squadrone (Squadrone V 2005)<sup>130</sup> diseñó un estudio que incluía pacientes sin patología pulmonar, que a partir

de la primera hora del postoperatorio de cirugía mayor abdominal presentaban relación de presión arterial de  $O_2/FiO_2$  menor o igual a 300; los aleatorizó en dos grupos: CPAP durante 6 horas vs. oxígeno suplementario. El estudio tuvo que suspenderse en la primera revisión ya que el número de pacientes que requirió intubación orotraqueal en los primeros 7 días postoperatorios fue del 10% en el grupo control frente a 1% en el grupo CPAP con una  $p < 0,005$ . La mortalidad fue menor en el grupo CPAP, al igual que la incidencia de neumonía y sepsis. El tratamiento precoz con CPAP podría disminuir las complicaciones pulmonares postoperatorias.

### **c) Reclutamiento con maniobras de capacidad vital**

Las maniobras de capacidad vital (MCV) consisten en insuflar el volumen necesario hasta alcanzar una presión en la vía aérea suficiente para reabrir los alvéolos colapsados. El uso de “suspiros”, aproximadamente el doble del  $V_c$ , ha sido usado con la intención de reclutar alvéolos. Sin embargo, en 1993 Rothen et al. (Rothen HU 1993)<sup>131</sup> demostraron que con  $V_c$  habitual o con presiones pico de 20 cmH<sub>2</sub>O, que moviliza aproximadamente el doble del  $V_c$ , no se consigue la apertura de alvéolos colapsados (Figura B14); pero utilizando presiones de 30 cmH<sub>2</sub>O comenzaban a reducirse las atelectasias y no desaparecían hasta alcanzar presiones de 40 cmH<sub>2</sub>O durante 15 segundos (Tabla B4-Figura B14).

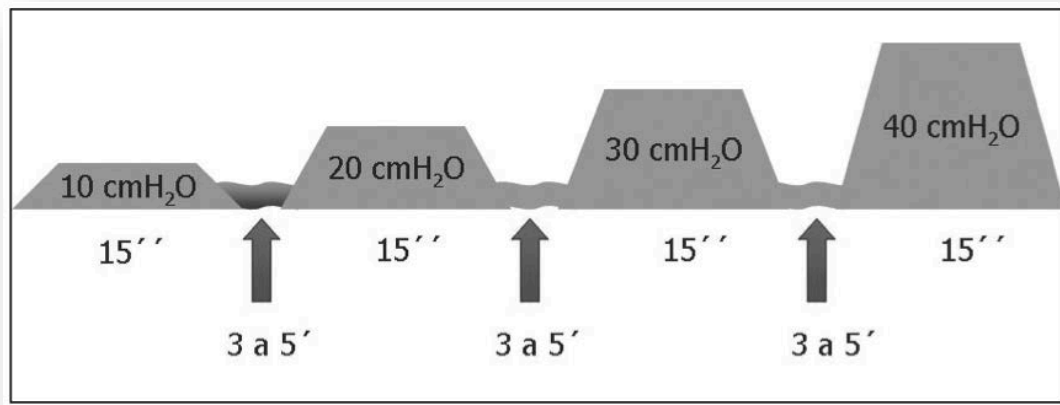


Figura B14. Reexpansión progresiva de atelectasias según aumenta la presión positiva continua en la vía aérea. Cuando se alcanzan los 40 cmH<sub>2</sub>O, se abre más del 95% del tejido pulmonar colapsado (Rothen HU 1995)<sup>132</sup>.

Autor	Rothen HU, 1995	Tusman G, 1999	Tusman G, 2002
Limite de PIM (en cmH <sub>2</sub> O)	40	40	40
FiO <sub>2</sub>	0.40	0.40	0.40
FR	Apnea	8	12
Relación I:E	-	1:2	1:1
Pausa Inspiratoria	15seg	20%	No especificado
Maniobra de Capacidad vital +/- PEEP	Presión continua en la vía aérea, válvula APL cerrada. Limitada a 40 cmH <sub>2</sub> O durante 15 seg	Aumento progresivo de la PEEP de 5 en 5 hasta 15 cmH <sub>2</sub> O. Una vez alcanzada una PEEP de 15 cmH <sub>2</sub> O, aumentar progresivamente el Vc hasta alcanzar una PIM de 40 cmH <sub>2</sub> O o 18 ml/kg de Vc mantenida durante 10 ciclos respiratorios y después volver a Vc objetivo	Aumento secuencial de presión inspiratoria pulmonar y de PEEP cada 5 ciclos respiratorios: 25/5-30/10 y 40/20 durante 10 ciclos. Gradiente de presión de 20 cmH <sub>2</sub> O. Después de los 10 ciclos volver a ventilación basal
PEEP de mantenimiento	No se utilizó	Ya con Vc objetivo, reducir la PEEP de 5 en 5 cmH <sub>2</sub> O hasta llegar a 5 cmH <sub>2</sub> O	Ventilación convencional manteniendo una PEEP de 8 cmH <sub>2</sub> O
Margen de seguridad	-	Si la TAS disminuye mas del 20% suspender la MR e infundir 500 ml de Solución Salina antes de volver a intentarlo	PVC>10mmHg antes de la MR. Si FC o PAS varía mas del 15% suspender la MR e infundir 500ml de Solución Salina antes de volver a intentarlo

Tabla B4. Diferentes estrategias de la maniobra de reclutamiento pulmonar. FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno. FR: frecuencia respiratoria. PEEP: presión positiva al final de la espiración. PIM: Presión inspiratoria máxima. APL: limitador de presión ajustable (*adjustable pressure limiting*). Vc = volumen corriente. MR = maniobra de reclutamiento.

En 1995 Rothen et al. (Rothen HU 1995)<sup>133</sup>, presentaron un trabajo realizando un corte de TC cada segundo durante 26 segundos y observaron que la mayoría de las atelectasias se reexpandían a los 7 segundos, y las áreas de parénquima que no lo hacían, tampoco se expandían prolongando el tiempo de exposición a presiones elevadas.

También se ha utilizado la presión continua en la vía aérea para reclutar parénquima pulmonar en pacientes con SDRA (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome 2000. The National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome 2004)<sup>107,134</sup>. Asimismo Amato (Amato MB 1998)<sup>47</sup> aplicó MR alveolar a pacientes con SDRA ventilados con Vc bajo, utilizando presión positiva continua hasta alcanzar los 35 ó 40 cm de H<sub>2</sub>O durante 40 segundos, 1 o 2 veces al día y especialmente después de desconexiones inadvertidas del respirador. Tras cada maniobra se dejaba una PEEP basal según curva de presión volumen (un valor de presión de 2 cm de H<sub>2</sub>O por encima del punto de inflexión inferior de la curva). Con esta estrategia se logró una mejoría significativa de la oxigenación, permitiendo disminuir la FiO<sub>2</sub>.

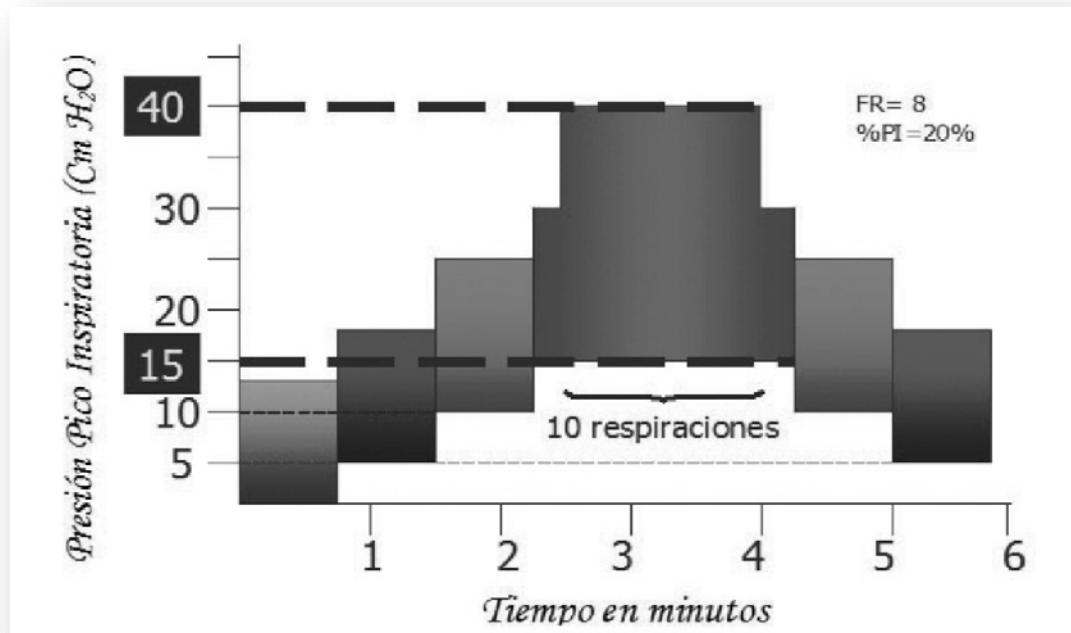
### **d) Maniobras de capacidad vital más PEEP**

La combinación de una MR asociada a una PEEP de mantenimiento parece ser segura y eficaz a la hora de disminuir la incidencia de atelectasias (Tusman G 1999; Tusman G 2002; Tusman G 2004; Tusman G 2004)<sup>135,98,136,137</sup>. Tusman y colaboradores decidieron combinar la utilización de MCV dirigidas a aumentar la



presión máxima en la vía aérea hasta 40 cmH<sub>2</sub>O o un Vc de 18 ml kg<sup>-1</sup>, combinado con una PEEP durante el reclutamiento de 15 cmH<sub>2</sub>O, con el objetivo de disminuir la amplitud de presión y reducir la fuerza de cizallamiento que podría dañar la superficie alveolar. Con esta MR se logró aumentar la PaO<sub>2</sub>, y el efecto se mantuvo más de 120 minutos. No hubo evidencia de barotrauma en la radiografía de control, ni tampoco alteraciones hemodinámicas (Figura B15).

Figura. B15. Estrategia de reclutamiento alveolar (tomado de Tusman G 1999)<sup>135</sup>.



Aumento progresivo de la PEEP hasta 15 cmH<sub>2</sub>O (línea gruesa discontinua inferior) con Vc estándar. A partir de 15 cmH<sub>2</sub>O de PEEP se incrementa el Vc hasta una presión pico de 40 cmH<sub>2</sub>O (línea gruesa discontinua superior). Después del reclutamiento se vuelve a Vc estándar y se deja una PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O (línea fina discontinua inferior). PEEP: positive end expiratory pressure. Vc: volumen corriente. Ppico: presión pico. FR = frecuencia respiratoria. PI = pausa inspiratoria.

Quizás la limitación de este estudio es que los pacientes no tenían monitorización invasiva de la tensión arterial, aunque, evidentemente, si hubo alguna alteración transitoria que no fue registrada, no tuvo impacto como para perpetuarse cuando cesó la maniobra. Debemos tener en cuenta que este estudio al igual que los de

Rothen (Joyce CJ 1993; Lundquist H 1995; Rouby JJ, 2000)<sup>64,115,116</sup>, ha sido realizado en pacientes con pulmón sano; no incluía cirugía torácica, abdominal alta, ni laparoscópica; por tanto podría ser arriesgado extrapolar los datos del estudio de Tusman (Tusman G 1999)<sup>135</sup> a pacientes con patología pulmonar o en otras condiciones quirúrgicas.

Tusman et al (Tusman G 2002)<sup>98</sup> diseñaron una MR (Tabla B4), aplicada en cirugía torácica durante la ventilación unipulmonar sobre el pulmón dependiente. Esta estrategia de reclutamiento controlada por presión, combinando MCV + PEEP, aumentó de forma significativa la PaO<sub>2</sub> ( $p < 0.01$ ). Si bien esto ha sido utilizado durante la ventilación a un pulmón en pacientes a quienes se realizaba una toracotomía, esta MR podría aplicarse a otros pacientes con pulmón sano en cirugías que no impliquen el tórax.

En el año 2006 se publicó un trabajo (Whalen FX 2006)<sup>138</sup> que aleatorizó pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica a recibir MR alveolar y mantenimiento con PEEP vs terapia ventilatoria estándar. Como mostraron estudios previos, los pacientes randomizados a recibir una MR presentaron una mejoría de la oxigenación intraoperatoria, que se mantuvo durante 30 minutos; sin embargo el beneficio desapareció después de la extubación traqueal. Aún se necesitan más estudios para conocer el beneficio real de la aplicación de MR en cirugía bariátrica. Es posible que la utilización de una MR más CPAP en el postoperatorio inmediato tenga un impacto positivo sobre la morbilidad asociada a la presencia de atelectasias en estos pacientes.

Una de las grandes limitaciones de las maniobras descritas hasta ahora es que no se individualiza la PEEP necesaria para cada paciente sino que se selecciona un nivel de PEEP arbitrario que puede ser suficiente o incluso superior al necesario,

provocando sobredistensión de alveolos, o insuficiente y por tanto no previene el colapso pulmonar, haciendo la MR de escasa utilidad.

### **e) Estrategias de pulmón abierto**

La gran mayoría de los estudios sobre la estrategia de pulmón abierto (*open lung approach*, OLA), que intenta optimizar la mecánica pulmonar y minimizar el daño pulmonar mediante el empleo de MR y el uso de una PEEP óptima que mantenga los alveolos reclutados abiertos, se han realizado en pacientes adultos o en modelos animales. (Amato MB 1998; Grasso S 2009; Rimensberger P 1999; Farias LL 2005; Pavone LA 2007; Suárez-Sipmann F 2007)<sup>47,139,140,141,142,143</sup>. El OLA no ha sido estudiado suficientemente en profundidad en pacientes neonatales o pediátricos. La realización de MR en pacientes neonatales presenta la dificultad de que la distensibilidad pulmonar es muy amplia y variable dependiendo de la edad gestacional y de la madurez pulmonar de RN; además la caja torácica en el neonato ejerce probablemente escasa protección frente al barotrauma por lo que la posibilidad de generar neumotórax y neumomediastino no son despreciables. Por ello, la MR en neonatos no está muy difundida debido a su riesgo, incluso su empleo está contraindicado en algunas unidades de cuidados intensivos pediátricos (Mehta 2004; Halbertsma 2005)<sup>144,145</sup>.

No existen estudios específicamente diseñados para calcular o estimar cuál sería la presión de apertura pulmonar y la presión máxima de reclutamiento que no genere barotrauma directo (presión máxima de seguridad) en modelos de pulmón pediátrico en condiciones de pulmón sano durante la anestesia o en pacientes pediátricos críticos. La existencia de un umbral de presiones se ha sugerido por algunos autores (Omlor G 1993)<sup>146</sup>. La VM en pulmones caninos aislados y

sometidos a presiones inspiratorias elevadas (45 a 65 cm H<sub>2</sub>O) aumenta el coeficiente de filtración capilar, lo que afecta a la permeabilidad microvascular (Parker 1984)<sup>147</sup>.

- Procedimiento de MR según el modelo de pulmón abierto

Esta corriente aboga fundamentalmente por realizar las MR de forma lenta y progresiva hasta provocar sobredistensión pulmonar y a partir de entonces individualizar la PEEP óptima de cada paciente que evite el colapso, así como realizar la rama ascendente de reclutamiento pulmonar manteniendo una diferencia de presiones entre la PIM y la PEEP constante de 15 cm H<sub>2</sub>O (conocida habitualmente como delta de presión o *driving pressure*).

Más detalladamente aunque de forma general, una manera de hacer una maniobra de reclutamiento bajo esta corriente de pensamiento sería seleccionar la modalidad de presión de control, programar una PEEP inicialmente baja (5 - 10 cm H<sub>2</sub>O) y un delta de presión de 15 cm H<sub>2</sub>O que permanecerá inalterado durante toda la rama ascendente de la MR. Posteriormente y de forma secuencial, se aumenta la PEEP en 5 cm H<sub>2</sub>O cada 2 min hasta una PEEP de 20 - 25 cm H<sub>2</sub>O. Habitualmente con esas presiones se debería haber objetivado sobredistensión pulmonar, por ejemplo con un descenso en la distensibilidad pulmonar dinámica (C<sub>dyn</sub>) tras un periodo inmediatamente anterior de aumento más o menos llamativo de la misma. La PEEP óptima se establece en función de la mejor C<sub>dyn</sub> durante la fase decremental de la maniobra de reclutamiento (ensayo PEEP decreciente; Figura B16), aunque algunos autores consideran una PEEP mínima de 10 cm de H<sub>2</sub>O en función de la gravedad del paciente. Si C<sub>dyn</sub> fue igual entre 2 pasos, la PEEP óptima se establece como la PEEP más baja alcanzada más 2 cm H<sub>2</sub>O.

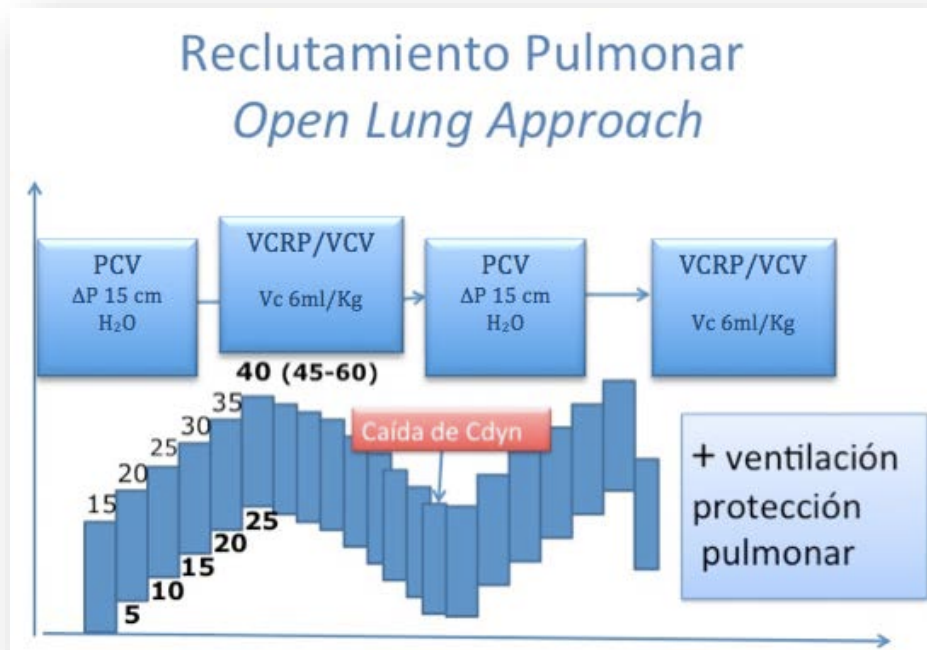


Figura B16: Representación esquemática de una maniobra de reclutamiento pulmonar bajo la estrategia de pulmón abierto (OLA). PCV: Ventilación regulada por presión. VCRP: Ventilación mediante control de volumen regulado por presión. VCV: Ventilación regulada por volumen. (Tusman 2004)<sup>137</sup>.

Durante estas maniobras de reclutamiento es muy importante vigilar el estado hemodinámico del paciente, ya que como describiremos más adelante, los efectos hemodinámicos parecen ser más precoces y frecuentes que la posibilidad de desencadenar barotrauma.

f) **Maniobra de reclutamiento en pacientes con pulmón sano durante la anestesia: prevención y manejo de atelectasias**

La anestesia general induce en pacientes con pulmones sanos la aparición de zonas de colapso pulmonar, lo que genera alteración en la relación ventilación/perfusión. Las atelectasias producidas durante la anestesia general pueden

predisponer a complicaciones en el periodo perioperatorio que pueden persistir horas o incluso días tras la intervención quirúrgica.

La aparición de atelectasias puede prevenirse, en parte, mediante el uso de  $\text{FiO}_2$  limitadas y mediante el uso de presión positiva continua durante la inducción anestésica. La MR han demostrado su utilidad durante la anestesia general de pacientes sin patología pulmonar sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas, normalizando la función pulmonar durante el periodo intraoperatorio (Tusman G 2010)<sup>148</sup>. En pacientes pediátricos, el uso de esta técnica es útil para mejorar la Cdyn y la oxigenación, (Schoy TV 2009; Kim JT 2010)<sup>149,150</sup> así como para reducir la formación de atelectasias (Tusman G 2004)<sup>137</sup>.

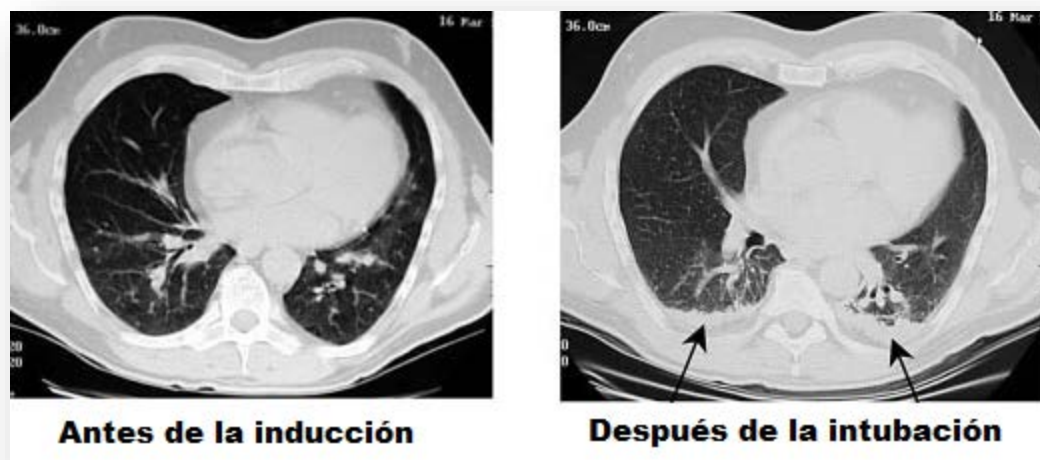


Figura B17. Tomografía computarizada de los pulmones antes y después de la inducción anestésica. Imagen tomada de Magnusson L 2003<sup>73</sup>.

La importancia de la PEEP para mantener el reclutamiento alveolar ha sido puesta de manifiesto, entre otros autores, por el grupo de Nieman mediante

filmaciones alveolares in vivo. La PEEP, cuando es entendida como PEEP de apertura pulmonar, disminuye la incidencia de lesión pulmonar si se alcanzan picos de presión elevados. Dicho de otra forma, cuando el delta de presión disminuye, se produce una menor lesión alveolar que cuando éste se mantiene elevado. Lo que se desconoce actualmente es hasta donde podemos elevar el máximo de presión pulmonar y poder conseguir una mayor apertura alveolar sin producción de volu-barotrauma ni otros efectos adicionales.

### 9. REPERCUSIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA: DAÑO HISTOLÓGICO Y ULTRAESTRUCTURAL (*VENTILATOR- INDUCED LUNG INJURY*)

El propósito de la ventilación mecánica es permitir el descanso de los músculos respiratorios mientras garantiza un intercambio gaseoso adecuado. El soporte ventilatorio demostró ser indispensable durante la epidemia de poliomielitis de Copenhague en 1952, proporcionando una disminución de la mortalidad entre los pacientes con poliomielitis de un 80% a aproximadamente el 40% (Lassen HC 1953)<sup>151</sup>. Independientemente de los claros beneficios de este tratamiento, muchos pacientes acabaron muriendo después del inicio de la ventilación mecánica, a pesar de que sus gases arteriales se habían corregido. Esta mortalidad se atribuyó a varios factores, incluyendo efectos secundarios del soporte ventilatorio proporcionado, como barotrauma, toxicidad por alta FiO<sub>2</sub> y compromiso dinámico (Nash G 1967; Macklin MT 1944)<sup>152,153</sup>. Durante esta epidemia de poliomielitis, los investigadores observaron que la ventilación mecánica causaba daños estructurales en los pulmones (Avignon PD 1956)<sup>154</sup>, acuñándose así en 1967 el término *pulmón de respirador* para describir los infiltrados alveolares difusos y las membranas hialinas que se encontraron en el examen post mortem de pacientes que habían estado bajo ventilación mecánica (Respirator lung syndrome 1967)<sup>155</sup>. El conjunto de consecuencias pulmonares derivadas de la ventilación mecánica se ha denominado lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica, o como acuña Slutsky en su revisión del NEJM: *ventilator-induced lung injury* (VILI) (Slutsky AS 2013)<sup>156</sup>.

El concepto de lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica no es nuevo en cualquier caso. En 1744, John Fothergill discute un caso de un paciente



que estaba "aparentemente muerto" después de la exposición a los humos del carbón y que fue exitosamente resucitado mediante respiración boca-boca (Fothergill 1744)<sup>157</sup>. John Fothergill señaló que la respiración boca a boca era preferible a la utilización de fuelles porque "los pulmones de un hombre pueden soportar, sin que se lesionen, una fuerza equivalente a la que otro hombre pueda ejercer, mientras que aquellas ejercidas por un fuelle no siempre pueden ser determinadas". Fothergill entiende claramente en 1744 el concepto de que las fuerzas mecánicas generadas por fuelles (un ventilador) podrían acabar siendo lesivas (Slutsky AS 2013)<sup>156</sup>.

### **a. Características fisiológicas**

#### **i. Presiones pulmonares**

A lo largo de la vida una persona puede realizar aproximadamente 500 millones de respiraciones. Para cada respiración, la presión necesaria para insuflar los pulmones comprende, como describimos previamente con la ecuación de movimiento del sistema respiratorio (Capítulo 2b de esta introducción), la presión para superar la resistencia de las vías respiratorias y la inercia, así como la presión para superar las propiedades elásticas del pulmón. Cuando el flujo de aire es cero, por ejemplo, al final de la inspiración, la fuerza que mantiene los pulmones insuflados es la presión transpulmonar. Por lo tanto, el volumen pulmonar y la presión transpulmonar están íntimamente relacionados.

La sobredistensión pulmonar regional es un factor clave en la generación de lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica. Puesto que no hay un método clínico para medir esta sobredistensión regional bien aceptado, aquello

que limita la presión de inflado durante la ventilación mecánica se utiliza como una estrategia sustitutiva para limitar la sobredistensión (Slutsky AS 2013)<sup>156</sup>.

La presión alveolar es relativamente fácil de estimar clínicamente como la presión de la vía aérea durante un período de flujo cero. En un paciente sometido a ventilación mecánica que no está haciendo esfuerzos de respiración espontánea, la presión de las vías respiratorias medida durante un período en el que el flujo de aire se detiene al final de la inspiración se llama la presión meseta. Desafortunadamente, la presión pleural - la otra variable necesaria para calcular la presión transpulmonar - es más complicada de hallar. Existe un gradiente gravitacional en la presión pleural, y sólo puede ser estimada clínicamente mediante la medición de la presión esofágica, medida que suele ser algo complicada de realizar y sólo proporciona resultados aproximados. Por lo tanto, la presión meseta es la variable que habitualmente se utiliza en el ámbito clínico para representar sobredistensión pulmonar. Sin embargo, hay matices importantes en la interpretación de la presión meseta. Si el paciente no está haciendo esfuerzos respiratorios, la presión meseta representa la presión a la que se distienden los pulmones, además de la pared torácica. En un paciente con una pared torácica rígida (por ejemplo, un paciente con un derrame pleural o ascitis masiva), una gran fracción de la presión ejercida por el ventilador se disipa en la insuflación de la pared torácica en lugar de la pulmonar. Por lo tanto, una alta presión meseta no necesariamente es indicativa de sobredistensión pulmonar, es decir, de presión transpulmonar elevada. Por analogía, cuando un músico toca la trompeta, la presión de la vía aérea puede llegar a 150 cm H<sub>2</sub>O (Bouhuys A 1969)<sup>158</sup>, sin embargo el neumotórax es infrecuente en este colectivo de músicos porque la presión pleural también es

elevada y no se produce sobredistensión pulmonar. En contraste, durante la ventilación no invasiva, si el paciente está marcadamente angustiado, puede generar grandes presiones negativas pleurales, y por tanto la presión transpulmonar puede ser extremadamente alta, a pesar de que las presiones ejercidas por el ventilador no sean altas (Slutsky AS, 2013)<sup>156</sup>.

### ii. Fuerzas físicas

#### **Ventilación con Vc elevados**

La lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica puede ocurrir debido al uso de Vc elevados en términos absolutos, lo que puede llevar a la ruptura alveolar, fuga de aire y barotrauma: neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo (Macklin MT 1944)<sup>153</sup>. El término barotrauma puede llevar a engaño, ya que la variable crítica que produce las fugas de aire es la sobredistensión pulmonar regional, no las altas presiones de la vía aérea *per se* (caso de los trompetistas, por ejemplo). Las lesiones más sutiles manifestadas como edema pulmonar pueden ocurrir como resultado de la distensión excesiva del pulmón (Webb HH 1974)<sup>159</sup>.

Dreyfuss y colaboradores encontraron áreas de edema pulmonar en animales sometidos a ventilación con volúmenes corrientes elevados, mientras que tales hallazgos no se desarrollaron en los animales sometidos a ventilación con similares presiones en vía aérea pero con correas alrededor de su abdomen y pecho, que redujeron los volúmenes corrientes (Dreyfuss D 1988)<sup>160</sup>. Por lo tanto, sus experimentos demostraron que es el volumen, y no las presiones en vía aérea, el factor determinante de lesión más importante, hallazgo que les llevó a acuñar el término de *volutrauma*.

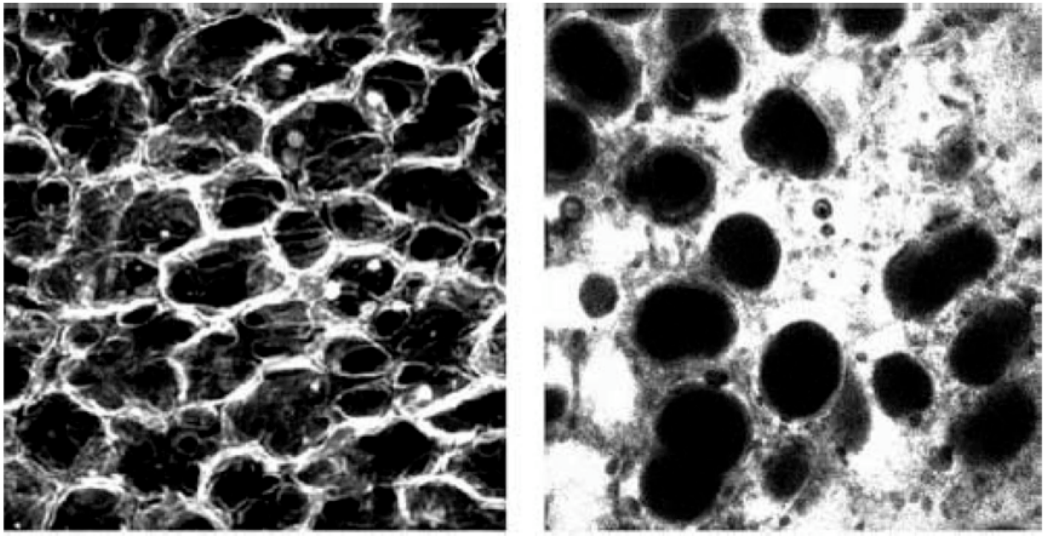


Figura B18: Imagen mediante confocal laser de alveolos de rata a nivel subpleural de pulmones sanos (izquierda) y edematosos (derecha). En la imagen de la izquierda se aprecian los alveolos correctamente aireados, mientras que en la imagen de la derecha se aprecian alveolos ocupados por edema (zonas blanquecinas de la imagen) (Carney D, Nieman G 2005)<sup>161</sup>.

Aunque la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica es un término bien aceptado, puede ser un nombre inapropiado. El factor clave causante de lesión es la sobredistensión pulmonar, que puede ser causada por factores distintos de un ventilador. Por ejemplo, Mascheroni y colaboradores inyectaron salicilato de sodio en la cisterna magna de ovejas que respiran espontáneamente, causando un marcado aumento en la ventilación minuto y sobredistensión alveolar en cada respiración. Se desarrollaron cambios morfológicos pulmonares graves muy similares a los observados durante ventilación mecánica. Tales efectos no se desarrollaron en los animales que fueron tratados con salicilatos de sodio, pero sometidos a ventilación

controlada sin una excesiva sobredistensión pulmonar (Mascheroni D 1988; Slutsky AS 2013)<sup>162,156</sup>.

### **Ventilación con Vc bajos**

La ventilación que se realiza usando Vc bajos también puede ser lesiva a través de múltiples mecanismos, incluyendo la apertura y cierre repetitivos de las vías respiratorias, (Slutsky AS 2003)<sup>163</sup>, mediante la alteración de la función de surfactante, (Albert RK 2012)<sup>164</sup> y la hipoxia regional. Este tipo de lesión, caracterizado por descamación epitelial, membranas hialinas, y edema pulmonar, se ha denominado *atelectrauma* (Slutsky AS 2003)<sup>163</sup>. El atelectrauma se magnifica en los pulmones en los que hay marcadas heterogeneidades en la ventilación. Mead y colaboradores observaron que las fuerzas de estiramiento en el parénquima pulmonar en los márgenes entre las regiones ventiladas y atelectásicas podrían ser hasta de cuatro a cinco veces más altos que los de otras regiones pulmonares (Mead J 1970; Slutsky AS 2013)<sup>165,156</sup>.

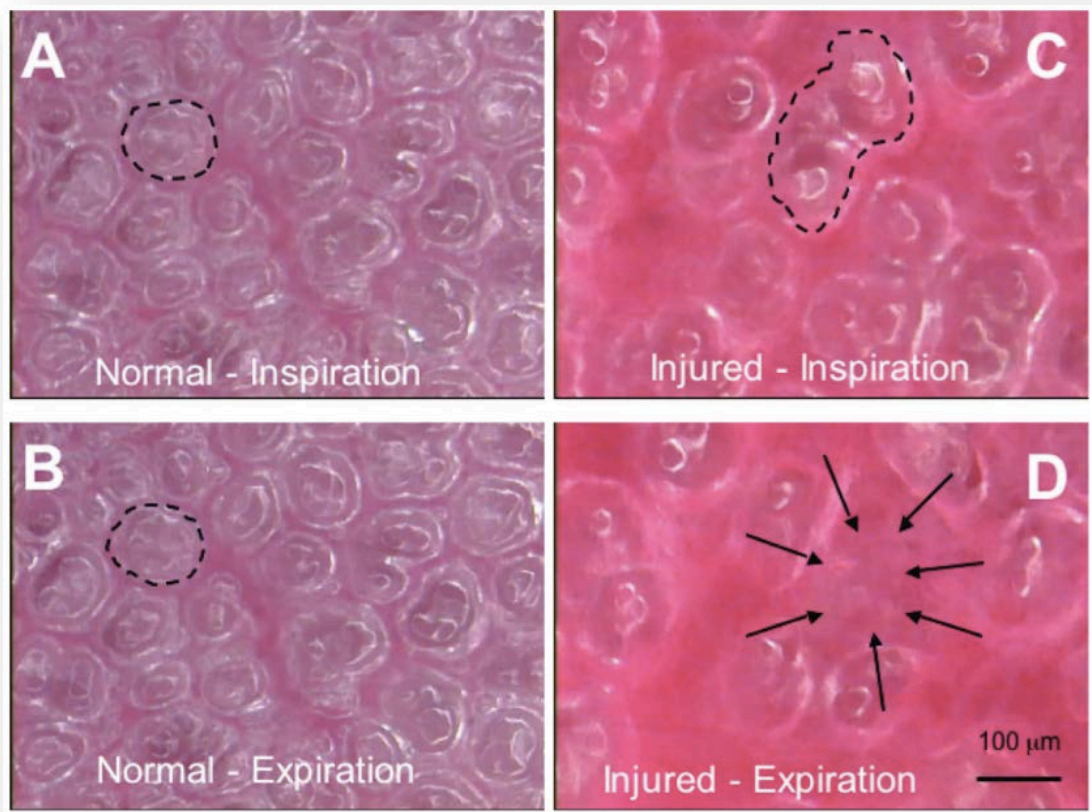


Figura B19: Microfotografía óptica *in vivo* de un mismo pulmón sano (A y B) y con lesión pulmonar aguda (C y D). Los alveolos durante la fase de inspiración (A) y espiración (B) en el pulmón sano son muy estables y apenas se aprecia cambio en su tamaño durante la respiración (línea punteada). Una ventilación mecánica lesiva con alta PIM y baja PEEP conduce a una lesión pulmonar inducida por la ventilación que resulta en inestabilidad alveolar. Los alveolos durante la inspiración (C) están inflados (línea punteada) y se colapsan por completo en espiración (D), demostrando una inestabilidad grave durante a ventilación (Carney D, Nieman G 2005)<sup>161</sup>.

### iii. Fuerzas biológicas

Las fuerzas físicas descritas anteriormente pueden causar la liberación de mediadores intracelulares diversos (Trembaly L 1997)<sup>166</sup>, ya sea directamente (mediante lesión celular) o indirectamente (mediante la transducción de estas fuerzas en la activación de vías de señalización celular de células epiteliales,

endoteliales o inflamatorias). Algunos mediadores pueden lesionar el pulmón directamente; otros pueden sentar las bases para el posterior desarrollo de fibrosis (Cabrera-Benítez NE 2012)<sup>167</sup>. Otros mediadores pueden actuar como moléculas mensajeras que reclutan células (por ejemplo, neutrófilos) en el pulmón, y dichas células pueden liberar así mismo nuevas moléculas lesivas.

A este proceso se le ha denominado *biotrauma* (Tremblay L 1998)<sup>168</sup>. La translocación de mediadores (Ranieri VM 1999; Nahum A 1997)<sup>169,170</sup>, bacterias o lipopolisacáridos (Murphy DB 2002)<sup>171</sup> de la vía aérea a la circulación sistémica puede ocurrir en aquellos pulmones que han sufrido un aumento de la permeabilidad alveolo-capilar, bien de forma inherente en el SDRA, bien inducido por *volutrauma* o microdesgarros epiteliales. Esta translocación puede conducir a la disfunción de múltiples órganos y posterior muerte (Slutsky AS 1998; Slutsky AS 2013)<sup>172,156</sup>.

### **b) Barotrauma y volutrauma**

El barotrauma quizá sea el tipo de daño pulmonar cuya importancia y prevención esté más extendida en el ámbito clínico ya que también fue la primera complicación iatrogénica atribuida a la VM con presión positiva (Nillson R 1978)<sup>3</sup>.

Clásicamente su definición aúna todas aquellas lesiones que resulten en la existencia de aire o gas fuera del tracto respiratorio por rotura alveolar: enfisema intersticial, neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumotórax.

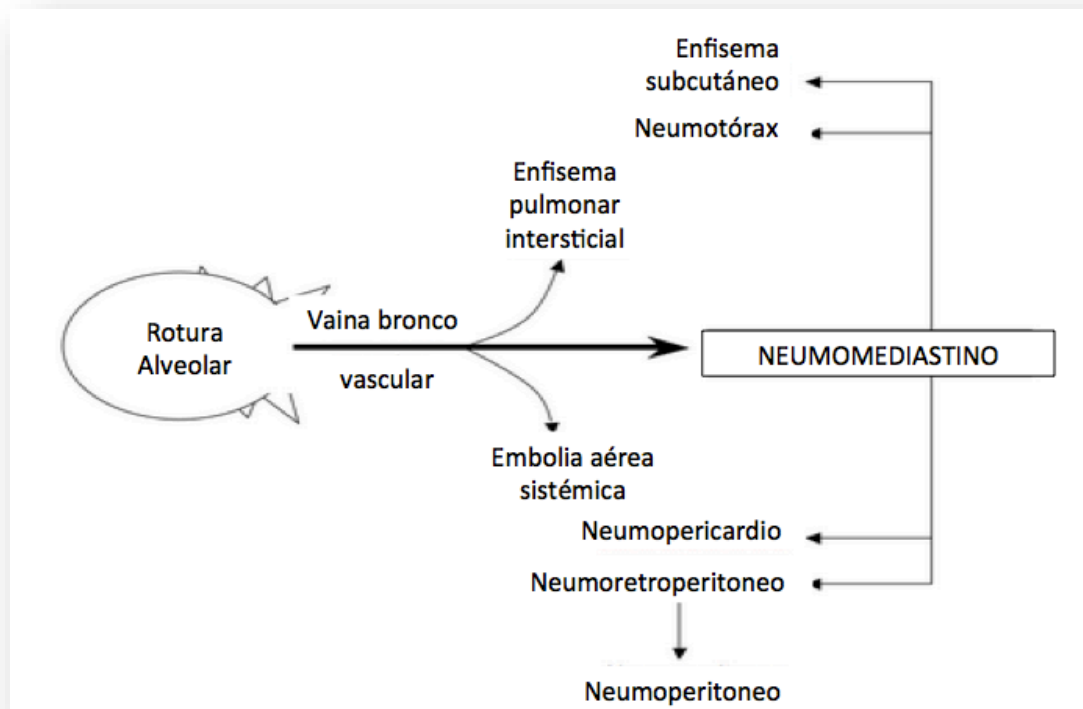


Figura B20. Complicaciones de la maniobra de reclutamiento (MR) con picos de presión elevados que pueden producir volu-barotrauma.

El principal riesgo de las MR durante la VM es la posibilidad de inducir baro/volutrauma directo con el deterioro clínico del paciente que esto conlleva (Figura B20). Por ello, las primeras MR publicadas recomendaban emplear CPAP y no superar los 20 cmH<sub>2</sub>O como presión intrapulmonar máxima. Posteriormente, se recomendó realizar las MR en la modalidad Ventilación Controlada por Presión (PCV: *Pressure Control Ventilation*) alcanzándose presiones de hasta 35-45 cmH<sub>2</sub>O (Pelosi P 1999; Odenstedt H 2005; Farias LL 2005; Riva DR 2008; Albert SP 2009; Rzezinski AF 2009; Steimback PW 2009)<sup>173,174,141,175,176,177,178</sup>. Sin embargo, los pacientes con SDRA más severo parecen necesitar presiones más elevadas para lograr el reclutamiento pulmonar. De ahí que se hayan descrito MR que alcanzan los



60 cmH<sub>2</sub>O (Fujino Y 2001; Medoff BD 2000)<sup>179,180</sup>, aunque muchos autores son todavía reacios a llegar durante la práctica clínica a estos picos tan elevados de presión al realizar MR en el paciente adulto por el riesgo de baro/volutrauma (Fig. B20). Este temor tan extendido es aún más importante en los pacientes pediátricos. Existen actualmente pocas unidades de cuidados intensivos pediátricos que pauten esta maniobra en sus pacientes debido a posibles complicaciones. (Halbertsma FJ 2005; Mehta NM 2004; Duff JP 2007)<sup>145,144,181</sup>.

Pierson describió experimentalmente en 1988 la pérdida de la integridad pulmonar con picos de presión inspiratoria superiores a 50 cm de H<sub>2</sub>O (Pierson DJ 1988)<sup>182</sup>. Aunque la correlación entre altas presiones inspiratorias y barotrauma es una de las razones más citadas y conocidas para evitar dichos altos niveles, la presión inspiratoria pico no es en sí misma causa directa de lesión pulmonar (Peterson GW 1983)<sup>183</sup> como ya vimos en el caso de los trompetistas profesionales descritos previamente, o en el caso de un simple acceso de tos, que puede llegar a generar hasta 200 cm de H<sub>2</sub>O de presión máxima (Bouhuys A 1969)<sup>184</sup>.

A la hora de hablar de presiones en la vía aérea resulta crucial precisar a qué presión nos estamos refiriendo. Así, acabamos de comentar que las presiones pico en sí mismas no son necesariamente responsables de daño pulmonar pues reflejan las presiones en la VAS. Mientras que las presiones meseta o máximas, según la modalidad ventilatoria clásica empleada, sí proporcionan una adecuada estimación de la presión alveolar alcanzada (Stewart TE 1995)<sup>185</sup>. De esta manera, presiones transmural (P<sub>tm</sub>) superiores a 35 cm de H<sub>2</sub>O –que vendrían a corresponder con presiones meseta o máximas de 45 cm de H<sub>2</sub>O– comportarían un riesgo significativo de desarrollar barotrauma (Marini JJ 1994)<sup>186</sup>.

### i. Repercusión histológica del volu-barotrauma

A medida que se fueron desarrollando distintos modelos experimentales de lesión pulmonar asociada a la VM se describió con más detalle su repercusión celular, precariamente descrita a finales de los años setenta.

Se comprobó que la VM con altas presiones es causa de daño pulmonar difuso en forma de edema pulmonar, formación de membranas hialinas, infiltración leucocitaria, disminución de la distensibilidad pulmonar y alteración del intercambio gaseoso (Tremblay L 1998)<sup>168</sup>. Greenfield comprueba en modelo experimental con perros sanos que presiones de insuflación máximas de 26 a 32 cm de H<sub>2</sub>O producían atelectasias difusas acompañadas de aumento de la tensión superficial del líquido de lavado alveolar dentro de las primeras 24 horas de VM (Greenfield LJ 1964)<sup>187</sup>.

Webb demuestra, ya en 1974 en una serie de ratas sanas, que la VM durante 60 minutos con presiones máximas inspiratorias de 30 a 45 cm de H<sub>2</sub>O produce edema intersticial y alveolar (Webb HH 1974)<sup>159</sup>.

Kolobow y su equipo (Kolobow T 1987)<sup>188</sup> describen en una muestra de ovejas ventiladas con presiones inspiratorias pico máximas de 50 cm de H<sub>2</sub>O que la distensibilidad estática pulmonar, la capacidad residual funcional (CRF) y la PaO<sub>2</sub> durante las primeras 3 horas de VM aumentaban, seguido de un descenso en la PaO<sub>2</sub> y la distensibilidad progresivamente con aparición de imágenes radiopacas en la radiografía de tórax. Su análisis histológico reveló nuevamente edema intersticial y alveolar, membranas hialinas, signos agudos y crónicos inflamatorios con zonas de sobredistensión, hemorragia alveolar e intersticial. Lesiones todas ellas muy similares a las encontradas en el SDRA. De nuevo, la validez de este estudio y sus conclusiones quedarían en entredicho al ser las presiones pico las analizadas y no las meseta.

Por otro lado, Fu et al confirmaron que la alteración de la membrana alveolocapilar (Figuras B21 y B22) mediante un mecanismo de sobredistensión pulmonar es la responsable del edema por aumento de la permeabilidad microvascular (Fu Z 1992)<sup>189</sup>.

En conejos sometidos a presiones transcapilares superiores a 52 cm de H<sub>2</sub>O, West en un trabajo publicado en Lancet, describe separación de las células endoteliales, epiteliales e incluso afectación de toda la membrana alveolocapilar (West JB 1992)<sup>190</sup>.

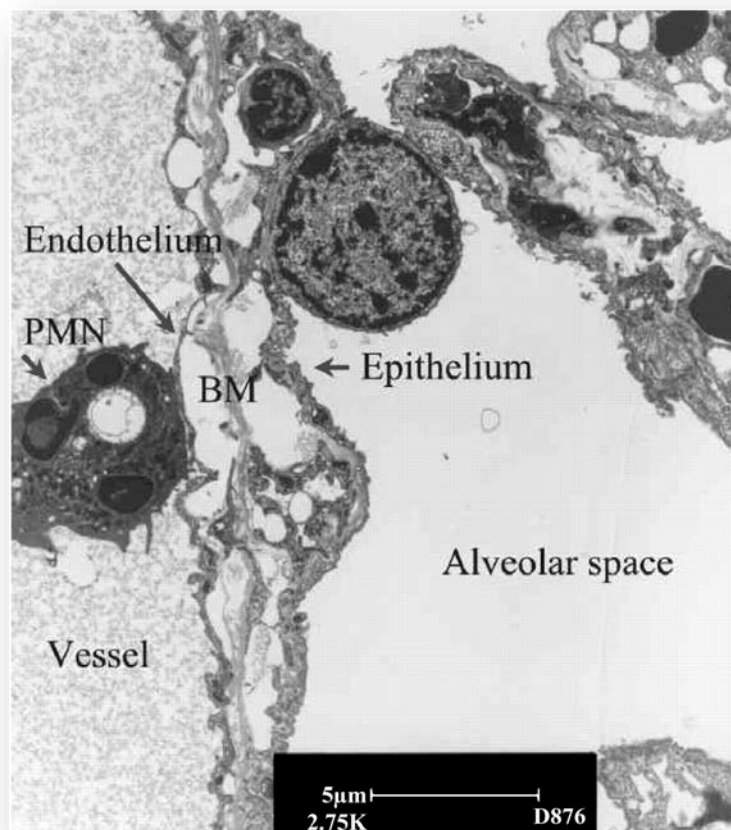


Figura B21: Fotografía mediante microscopía electrónica de transmisión donde se muestra un pequeño vaso sanguíneo (30 μm de diámetro ) de pulmón de rata. El pulmón fue ventilado durante 1 hora con una PIM de 45 cm H<sub>2</sub>O. Se advierte la separación del endotelio y el epitelio de la membrana basal (BM) y la acumulación de fluido proteináceo en el espacio alveolar. PMN: leucocito polimorfonuclear (Parker JC 2004)<sup>191</sup>.

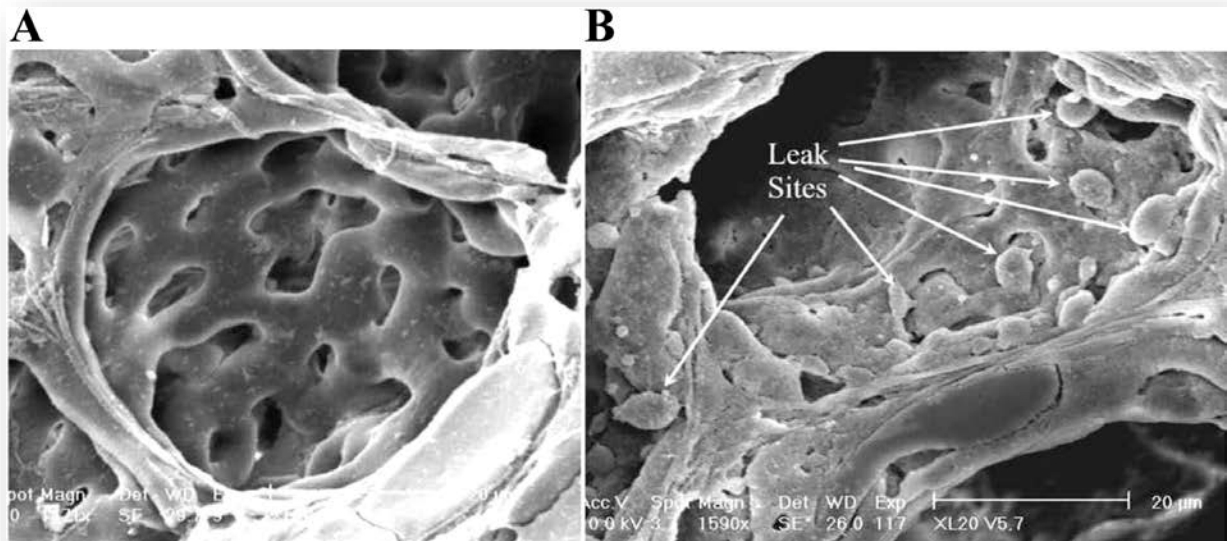


Figura B22: Fotografía mediante microscopía electrónica de barrido donde se aprecia A) un alveolo de rata normal no sometida a ventilación mecánica y B) una incipiente protrusión de material de desecho en espacio alveolar tras una ventilación agresiva (45 cm H<sub>2</sub>O durante 30 min) (Parker JC 2004)<sup>191</sup>.

Este tipo de lesiones ampliamente descritas hasta ahora y presentes desde el primer minuto de VM pueden llegar a ser parcialmente reversibles si se consigue un descenso de la presión transcapilar (Elliot Ar 1992; Borges JB 2006)<sup>192,193</sup>.

El grupo de West propuso que un estrés excesivo por parte de las fuerzas que actúan sobre la pared de los capilares pulmonares supone causa directa de alteración de la misma. Según la Ley de Laplace, este estrés es directamente proporcional a la P<sub>tm</sub> y al radio de los capilares e inversamente proporcional al grosor de la pared. Además, alegaron que el grado de distensión pulmonar tiene un impacto considerable en el patrón y número de roturas endoteliales y epiteliales. A pesar de tener la misma P<sub>tm</sub> (32.5 cm de H<sub>2</sub>O), los pulmones ventilados con volúmenes corrientes elevados desarrollaron diez veces más roturas endoteliales y epiteliales que los que lo fueron con volúmenes bajos (Tremblay LN 1998; Fu Z 1992; West JB 1992)<sup>168,189,190</sup>.

Así pues, podemos definir con bastante precisión el VILI a nivel microscópico como un aumento del edema pulmonar por trastorno de la permeabilidad, alteración celular e infiltrados celulares difusos.

La distensión alveolar excesiva parece ser el factor más relevante de la alteración estructural de los pulmones. Dependiendo de la duración de la distensión cíclica y de la gravedad de la lesión epitelial, la pérdida de integridad de la membrana alveolocapilar tiene varias consecuencias: 1) puede contribuir en el colapso alveolar; 2) altera el transporte epitelial normal de fluidos contribuyendo al edema alveolar; 3) interviene en la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con y sin infección pulmonar, y 4) interfiere en la correcta reparación epitelial con el ulterior desarrollo de fibrosis. Esta excesiva distensión regional puede provocar o empeorar la lesión pulmonar alterando la homeostasis celular que en última instancia acaba repercutiendo en el anormal funcionamiento de tejidos y órganos. Así pues, en última instancia acabamos encontrando un daño pulmonar estructuralmente idéntico al ALI y al SDRA (Villar J 2009)<sup>5</sup>.

Partiendo de la premisa de que una presión de 35 a 40 cm de H<sub>2</sub>O consigue una insuflación hasta la capacidad pulmonar total de un pulmón humano normal, se entiende la recomendación dada por distintos grupos de expertos de no superar una presión alveolar de 35 cm de H<sub>2</sub>O. No obstante, esta presión que entendemos tolerable para todo el pulmón puede ser causa de daño cuando sólo se aplica a una parte más reducida del mismo (Villar J 2009)<sup>5</sup>.

En estudios con mamíferos, se ha llegado a inferir que el V<sub>c</sub> en personas normales en respiración espontánea es de 6 a 7 ml/Kg. No obstante, clásicamente los clínicos han estado empleando V<sub>c</sub> de 12 a 15 ml/Kg durante periodos prolongados de VM en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda que llegan a alcanzar e incluso

superar unas presiones máximas inspiratorias de 40 cm de H<sub>2</sub>O. Este V<sub>c</sub> tan elevado empleado en los comienzos de la VM se debe a que los primeros clínicos en emplear esta terapia observaron que la ventilación con V<sub>c</sub> pequeños acarrea una pérdida gradual de volumen e hipoxemia, mientras que la VM con V<sub>c</sub> elevados prevenía el desarrollo de atelectasias (Villar J 2009)<sup>5</sup>.

Por todo lo comentado anteriormente, sabiendo que el mecanismo principal de sobredistensión alveolar son los V<sub>c</sub> regionales excesivos (volutrauma) y no únicamente las presiones aplicadas, debemos separar a efectos semánticos ambos conceptos (volutrauma y barotrauma), si bien muchas veces son parejos e intercambiables al referirnos a VILI. La sobredistensión alveolar –volutrauma- es resultado de la presión de distensión –barotrauma. Este excesivo estiramiento cíclico alveolar es responsable del daño celular en el VILI (Gattinoni L 2003)<sup>194</sup>.

### ii) Repercusión ultraestructural del volu-barotrauma

Cuando analizamos la repercusión celular con microscopía electrónica, se ha visto que en los casos en los que la presión microvascular está aumentada en niveles muy superiores a la alcanzada en condiciones normales, se producen fracturas por estrés capilar (Figura B23), también denominado en la literatura fallo por estrés (*stress failure*), responsable del edema por alta permeabilidad en la membrana alveolo-capilar.

Las dimensiones de las rupturas del epitelio alveolar han sido descritas como de unas 4 micras cuadradas. Este fallo por estrés se ha comprobado que se produce con más frecuencia con V<sub>c</sub> altos que bajos, teniendo en ambos casos la misma P<sub>tm</sub>, y se atribuye por tanto un papel decisivo al grado de sobredistensión pulmonar alcanzado (Fu Z 1992; West JB 1992; Elliot Ar 1992)<sup>189,190,192</sup>.

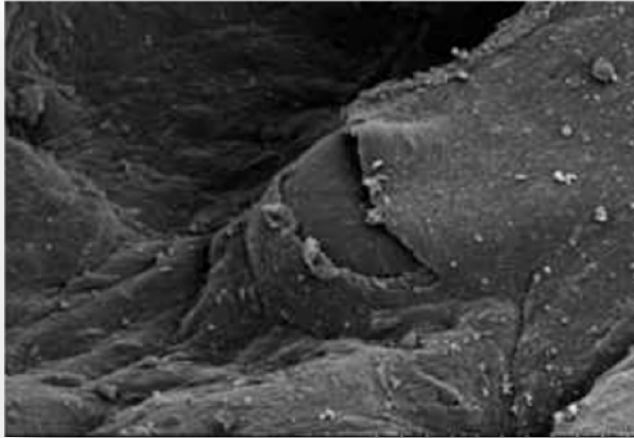


Figura B23 A: Fractura de estrés capilar con incipiente extravasación eritrocitaria

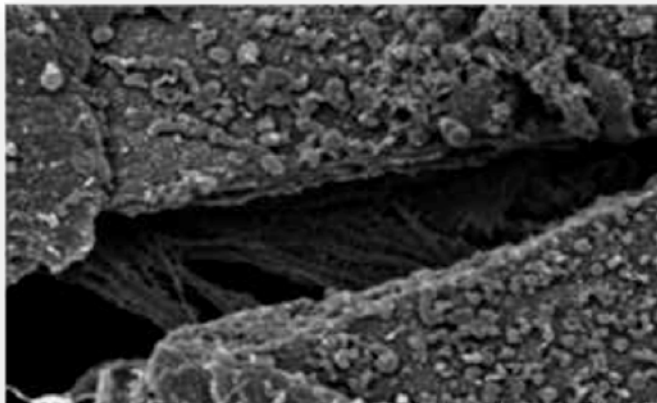


Figura B23 B: Fractura de estrés vista con alta resolución donde se aprecia la exposición de filamentos de colágeno

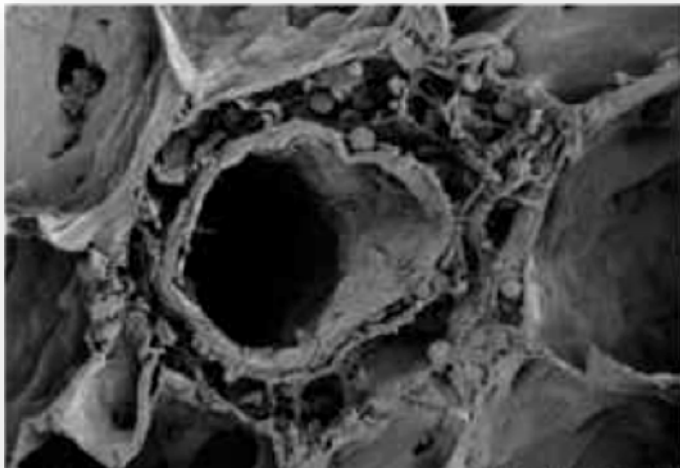


Figura B23 C: Hemorragia perivascular

Figuras B23: Fotografías mediante microscopía electrónica de barrido de pulmones de conejo sometidos a ventilación mecánica con PIM elevadas y baja PEEP (Allen V 2015)<sup>195</sup>

Los componentes celulares del pulmón cambian considerablemente durante el VILI. Nuevamente, la sobredistensión alveolar provoca una respuesta consistente en inflamación y proliferación celular; los neumocitos 1 y 2, los endoteliositos alveolares y los macrófagos alveolares son los tipos celulares que se ha demostrado que tienen mayor sensibilidad *in vivo* a la sobredistensión pulmonar. Conforme dicha sobredistensión tiene lugar, se produce una apertura no reversible de los canales existentes entre la población celular alveolar que conlleva un libre paso de solutos de bajo peso molecular e incluso albúmina en ciertos casos. Además, se produce una necrosis extensa de neumocitos tipo 1 que son sustituidos por depósitos proteináceos: las membranas hialinas que describieron los patólogos en los años setenta. El surfactante pulmonar producido por los neumocitos tipo 2 se acaba perdiendo en



cantidad y calidad debido también a la sobredistensión alveolar (Villar J 2009; Hernández LA 1989)<sup>5,196</sup>.

### **b. Atelectrauma**

La VM en pulmones atelectasiados se reconoce como un factor relevante en el desarrollo de VILI. Emplear Vc altos y PEEP baja o nula parece ser más perjudicial que Vc bajos y PEEP elevada, incluso aunque ambas estrategias produzcan los mismos niveles elevados de presión inspiratoria y distensión alveolar (Amato MB 2015)<sup>197</sup>.

La PEEP se ha convertido en un elemento fundamental en la prevención del colapso alveolar, mejorando la oxigenación al aumentar la CRF y evitando el daño por apertura-cierre de alveolos mal o no reclutados cíclicamente. Esta deformación cíclica alveolar reduce significativamente su viabilidad celular, ya que entre otros mecanismos, se ha observado una progresiva fragmentación de la capa de surfactante pulmonar que recubre los alveolos. Dicha fragmentación resultaría en una formación de islotes de surfactante menos eficaces, que contribuirían al desreclutamiento alveolar. Así pues, limitando este mecanismo de daño cíclico por apertura-cierre de alveolos mal reclutados, se consigue reducir significativamente la muerte celular, y por tanto se atenuaría el fenómeno de VILI mediante la aplicación de PEEP.

En pulmones sanos, la dinámica respiratoria se consigue mediante incrementos modestos de presión. Mientras que en pulmones con ALI edematosos, para conseguir el mismo Vc que obteníamos en pulmones sanos, al tener menos alveolos disponibles, la compresión de dicho Vc requiere mayores niveles de presión en la vía aérea. Cuando se alcanza un nivel de presión crítico (punto de inflexión), se produce un incremento súbito de volumen debido a reclutamiento de nuevos alveolos

y redistribución de edema. Si la presión cae a cero en la espiración, los alveolos recién reclutados se cierran, siendo necesario volver a llegar a un nivel de presión más elevado para alcanzar un determinado  $V_c$  que si dichos alveolos hubiesen permanecido abiertos, ya que la dinámica respiratoria alveolar presenta un fenómeno de histéresis en su curva de presión-volumen.

De este modo, el efecto principal de la PEEP es mantener el reclutamiento de las unidades alveolares que previamente se habían colapsado (Grover A 2008)<sup>198</sup>.

En general, el punto de inflexión en pulmones con ALI se sitúa en torno a los 10 – 15 cm de H<sub>2</sub>O. Una vez reclutada totalmente una zona con alveolos mal ventilados, se comporta como un pulmón relativamente sano en lo que a mecánica e intercambio de gases se refiere. De esta manera, con una PEEP que mantenga el reclutamiento de estos alveolos previamente colapsados, el  $V_c$  se distribuirá a más alveolos y la presión resultante disminuirá (Villar J 2009)<sup>5</sup>.

Se ha visto también que en modelos pulmonares con deficiencia o inactivación de surfactante, la aplicación de niveles moderados de PEEP reduce la inestabilidad alveolar así como la formación de membranas hialinas.

Con todo lo expuesto anteriormente, parece quedar claro que para evitar el daño por atelectrauma o fuerzas de cizallamiento entre unidades pulmonares reclutadas y colapsadas, debemos programar una VM que resulte en la menor presión diferencial (o delta de presión) posible, calculada como la diferencia entre la presión meseta o máxima y la PEEP. Es decir, seguir la estrategia de pulmón abierto: reclutar el pulmón completamente y mantenerlo abierto, evitando de esta manera los ciclos de apertura-cierre (Amato MB 1995; Mols G 2006)<sup>199,200</sup>.

### c. Biotrauma

El hombre y los animales están expuestos a un gran número de factores biológicos y ambientales, como las alteraciones en las prácticas de alimentación, variables climáticas, transporte, actividades terapéuticas, y profilácticas. La capacidad para luchar contra estos factores es importante para el mantenimiento de su salud y la productividad.

El primer uso del término *estrés* en la ciencia biológica se remonta a la carta de Sir Hans Selye al Editor de la revista Nature en 1936 (Selye H 1936)<sup>201</sup>. Actualmente, el estrés puede ser definido como un proceso de la homeostasis bioquímica alterada producido por factores estresantes psicológicos, fisiológicos o ambientales.

La VM puede provocar la producción de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios que contribuyan a la correcta cicatrización pulmonar. Sin embargo, algunas estrategias de VM pueden alterar la normal respuesta al estrés y desequilibrar la función de las poblaciones celulares alveolares, desarrollándose una respuesta inflamatoria local que puede llegar a ser sistémica (Meeran H 2001)<sup>202</sup>. Una estrategia de ventilación inadecuada con Vc altos resultante en VILI va acompañada de la activación de la cascada inflamatoria mediante la liberación de citoquinas de una amplia población celular pulmonar al ser activadas por mecanorreceptores. A dicha cascada inflamatoria se le denomina biotrauma (Villar J 2009)<sup>5</sup>.

Se ha demostrado que las fuerzas físicas desarrollan un importante papel en el desarrollo pulmonar y en la secreción de surfactante. El estiramiento mecánico de las células pulmonares mediante una incorrecta pauta de VM repercute tanto en la función celular como incluso en su expresión genética. Además, el estrés mecánico cíclico inhibe la reparación epitelial de las vías aéreas. En la VM con elevada presión

alveolar hay un aumento del tiempo de tránsito y activación leucocitaria. El papel de los neutrófilos se propone fundamental en la patogenia de la mayoría de las formas de ALI. Si dichos neutrófilos se adhieren al endotelio, epitelio o a las proteínas de la matriz intersticial, mediado fundamentalmente por las integrinas de su superficie, se produce una liberación de agentes citotóxicos. La activación de los neutrófilos a través de las integrinas se produce a través de la vía del factor I-kappa B (o factor nuclear kappa B) (Santos CC, 2005)<sup>203</sup>.

De hecho, se ha demostrado que la alta permeabilidad de la membrana alveolocapilar en VM con Vc elevados no está únicamente mediada por los factores físicos antes expuestos, sino también a través de mecanismos celulares y moleculares.

Las metaloproteinasas juegan un papel destacado en el desarrollo de ALI. Se trata de una familia enzimática expresada por distintos tipos celulares como neutrófilos, macrófagos, endotelios y epitelios alveolares, y una de sus funciones consiste en degradar los componentes de la matriz extracelular. De esta manera, un estrés cíclico redundará en una activación al alza de dicha familia enzimática que impide el correcto remodelado de la matriz, resultando en la imposibilidad de evacuación del edema alveolar (Villar J 2009; Gattinoni L 2003)<sup>5,194</sup>.

De esta manera, la hiperinflación mecánica de forma continuada en el tiempo desencadena una liberación de mediadores inflamatorios a nivel local inicialmente, que en seguida pasarán a la circulación sistémica. Se ha comprobado que los niveles máximos de los citados mediadores se alcanzan con Vc elevados y la ausencia de PEEP.

Si la cascada inflamatoria se propaga a otros endotelios o epitelios de la economía corporal, se puede llegar a una reacción inflamatoria sistémica y

posterior fallo multiorgánico, principal causa de muerte del paciente crítico (Talmor D 2007)<sup>204</sup>.

### i. Daño endotelial

El endotelio tiene un papel clave en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda. Se trata de un órgano implicado en numerosas funciones de regulación de la homeostasis. Muchas de sus funciones son constitutivas, mientras que otras son inducidas mediante la activación endotelial tras la exposición a estímulos proinflamatorios tales como las citocinas o endotoxinas (Orfanos SE 2004)<sup>205</sup>. Dentro de las primeras, destacan por su papel en la activación endotelial la interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ambas son producidas por macrófagos activados, así como por las propias células endoteliales. Inducen un estado protrombótico e inflamatorio (Mantovani A 1997)<sup>206</sup>, estimulando la producción de otras citocinas entre las que se incluyen quimiocinas, factores estimulantes de colonias, IL-6 y la propia IL-1, derivados del ácido araquidónico y óxido nítrico (NO), y aumentan la expresión de moléculas de adhesión (Manovani A 1997; Oberholzer A 2000)<sup>206,207</sup>. Estudios realizados en seres humanos han demostrado en la microvasculatura pulmonar un aumento de expresión de los receptores tipo 2 de TNF (TNF-R2) y una mayor producción de IL-6 e IL-8 en pacientes con SDRA frente a controles, sugiriendo una mayor activación del endotelio pulmonar durante el desarrollo del SDRA, o bien que ese endotelio es constitutivamente más reactivo en sujetos que posteriormente desarrollan SDRA (Grau GE 1996)<sup>208</sup>. El mecanismo último que subyace a la activación endotelial mediada por citocinas es la presencia de factores de transcripción, entre los que destaca el factor nuclear  $\alpha$  B (NF- $\alpha$  B).

La pérdida de la integridad epitelial en el SDRA tiene importancia tanto en el desarrollo como en la posterior recuperación del pulmón dañado. En condiciones normales, la barrera epitelial es mucho menos permeable que la endotelial y por tanto, el daño epitelial contribuye al edema alveolar. La lesión de los neumocitos tipo II, implicados en el transporte de iones, además de en la producción de surfactante, altera el transporte normal de fluidos, impidiendo el aclaramiento del edema pulmonar y finalmente también se afecta la producción de surfactante. La alteración de la integridad epitelial resulta en la exposición de estructuras de la matriz extracelular, que interaccionan con macrófagos alveolares exacerbando la respuesta inflamatoria (Pugin J 1999)<sup>209</sup>.

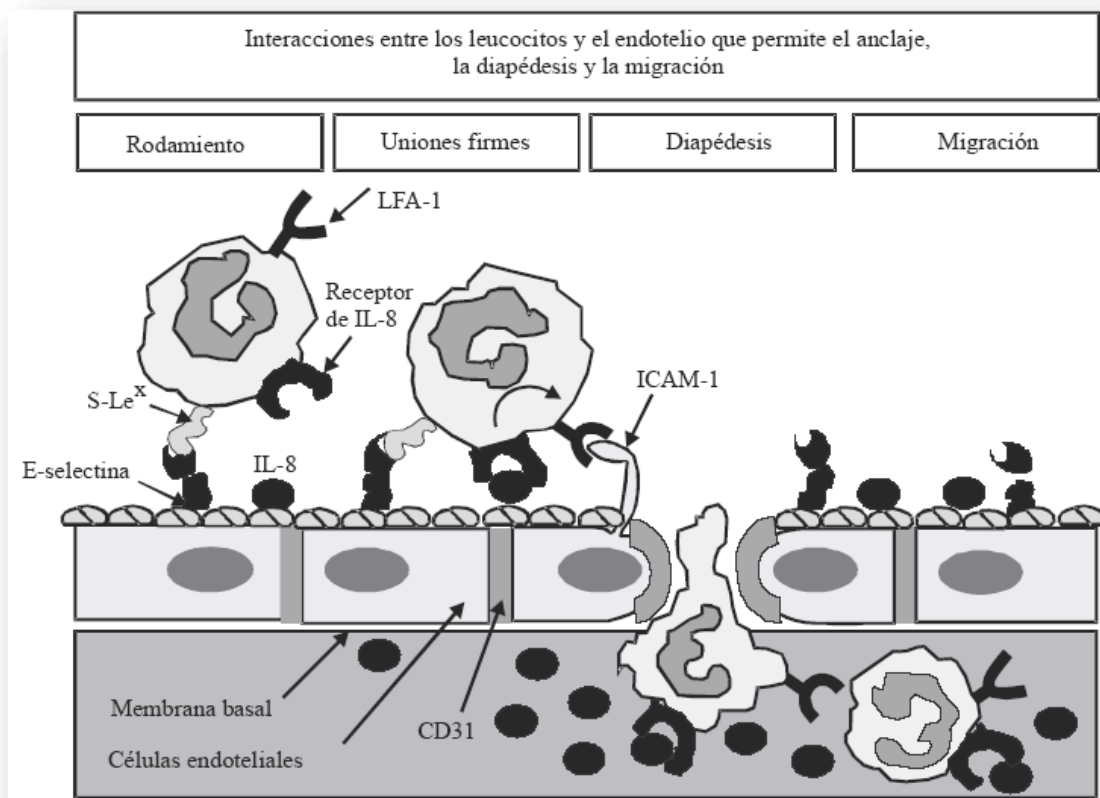


Figura B24: Esquema del rodamiento leucocitario regulado por selectinas inicialmente e integrinas posteriormente (Alerm A 2015)<sup>210</sup>

### ii. Activación de células inflamatorias

El estudio histológico del pulmón en pacientes con SDRA muestra un importante cúmulo de neutrófilos, que parecen ser células clave en esta patología, sin estar demasiado claro si son causa o consecuencia del daño pulmonar agudo. También estarían implicados los macrófagos y eosinófilos, siendo responsables de la lesión pulmonar aguda en pacientes neutropénicos (Hallgren R 1987; Hasleton PS 1999)<sup>211,212</sup>. La interacción entre las células endoteliales y los leucocitos es un proceso fundamental en el desarrollo de SDRA, en tanto que constituye el primer paso en la migración de dichos leucocitos desde los capilares hacia el parénquima pulmonar y la subsiguiente respuesta inflamatoria. La fase inicial se caracteriza por la *captura y rodamiento* de los neutrófilos y está mediada por moléculas de adhesión celular de la familia de las selectinas (Figuras B24 y B25). La P-selectina se puede expresar en minutos en la superficie endotelial en respuesta a estímulos como la liberación de histamina, trombina, bradiquinina, leucotrieno C4 o radicales libres y a su vez interacciona con su receptor en los neutrófilos (P-selectina glucoproteína-1). La E-selectina es sintetizada por el endotelio tras la activación celular por citocinas como el TNF- $\alpha$ , IL-1 o la endotoxina. La segunda fase es la adhesión de los neutrófilos, que requiere la interacción entre la familia de las integrinas  $\beta$  2 (concretamente CD11/CD18) expresadas en los neutrófilos con la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) expresada en las células endoteliales (Albelda SM 1994)<sup>213</sup>.



Figura B25: Imagen mediante microscopía electrónica de barrido donde se aprecian linfocitos en fase de rodamiento sobre la pared endotelial. Se advierte así mismo el cambio de morfología de un linfocito que ha pasado a fase de adhesión (Barreiro O 2009)<sup>214</sup>

Finalmente se produce una migración transendotelial de los neutrófilos a favor de un gradiente quimiotáctico y la molécula de adhesión PECAM-1 (*platelet-EC adhesión molecule 1*) (Figura B26). Una vez en el espacio alveolar, los neutrófilos liberan radicales libres, que alteran la barrera endotelial, proteasas, leucotrienos y otras moléculas pro-inflamatorias como el factor activador de plaquetas. Los macrófagos alveolares también secretan citocinas, entre las que se incluyen la IL-1, 6, 8, y 10 y el TNF- $\alpha$ , que a su vez estimulan la quimiotaxis y activan a los neutrófilos (Figuras B27 y B28).



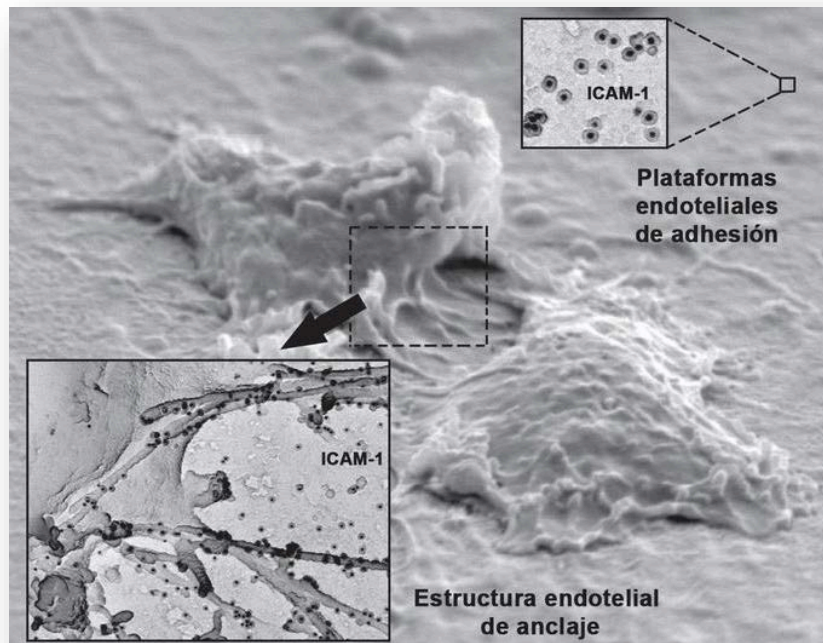


Figura B26: Imagen mediante microscopía electrónica de barrido donde se muestran dos leucocitos en fase de adhesión endotelial. El endotelio juega un papel activo en la fase de extravasación leucocitaria. En los detalles de la figura se aprecia la organización de los receptores de adhesión endotelial en nanoagrupamientos en la membrana apical (tinción de ICAM-1 usando anticuerpos acoplados a oro coloidal). Cuando un leucocito establece contacto con el endotelio, los receptores endoteliales de adhesión se concentran en la llamada estructura de anclaje endotelial, que mantiene al leucocito firmemente adherido e impide que se separe por la fuerza de flujo soportado (Barreiro O 2009)<sup>214</sup>

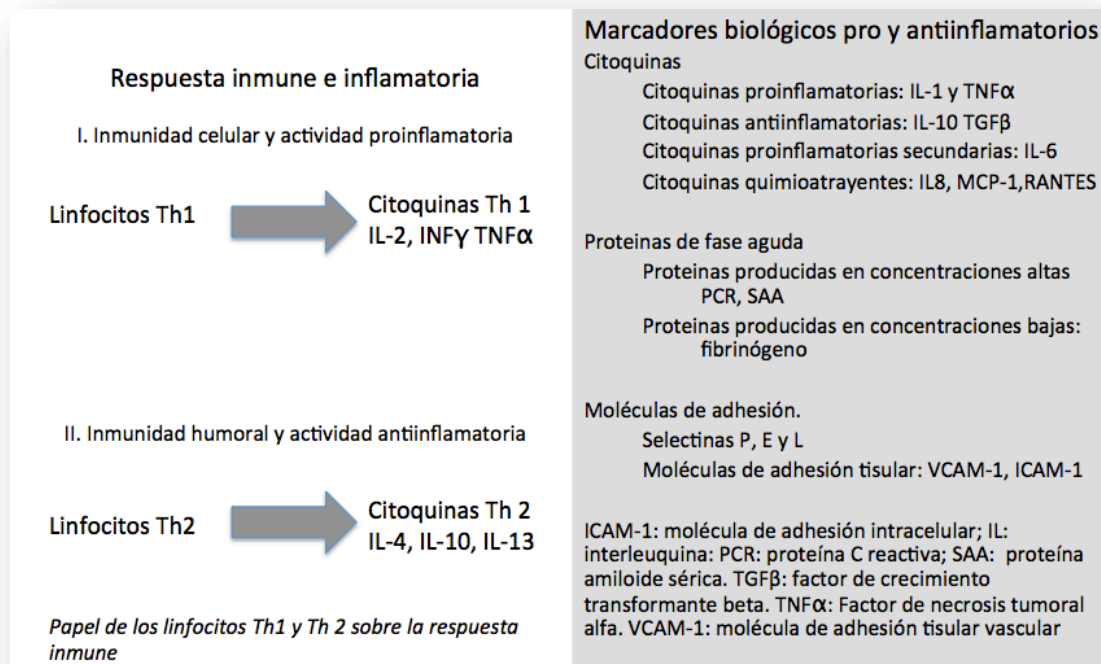


Figura B27: Papel de los linfocitos sobre la respuesta inmune. Se indican la formación de citoquinas y sus efectos fisiopatológicos

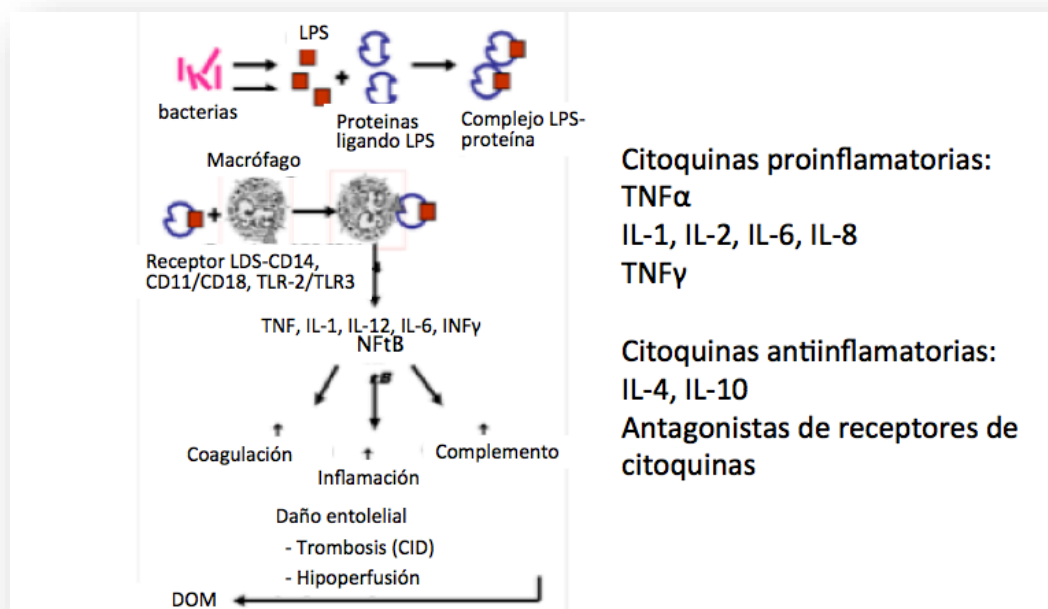


Figura B28: Formación de citoquinas y sus efectos fisiopatológicos

### iii. Inicio de la respuesta inflamatoria

Las citocinas implicadas en la respuesta inflamatoria no se expresan constitutivamente en el pulmón, sino que se producen en respuesta a estímulos como por ejemplo la presencia de microorganismos patógenos. Aquí desempeñan un papel primordial los *toll-like receptors* (TLR) (Figura B29) que intervienen en el reconocimiento de dichos patógenos a través del reconocimiento de estructuras moleculares únicas presentes en ellos (Strieter RM 2002)<sup>215</sup>.

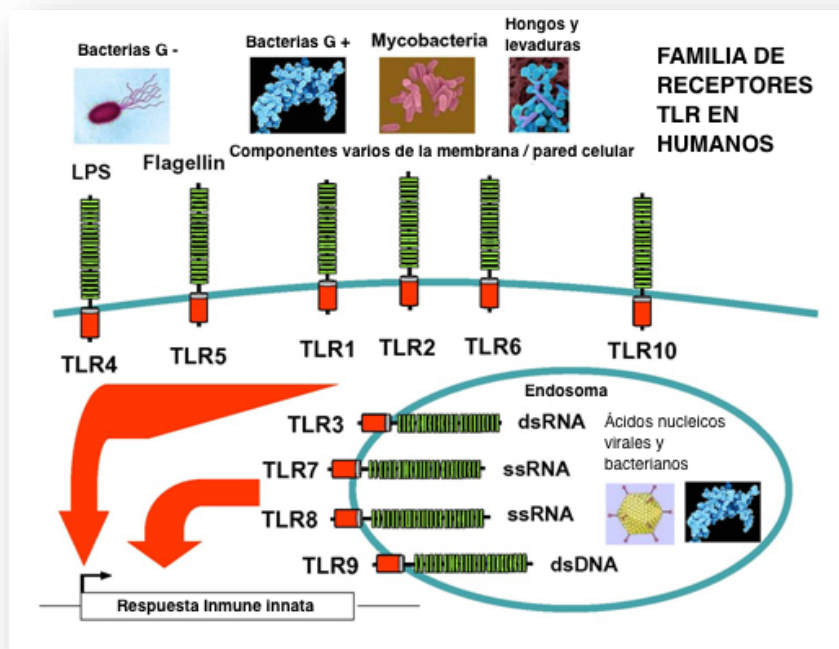


Figura B29: Esquema del conjunto de receptores TLR descritos en la actualidad y sus diferentes ligandos (Modificado de Tapping R)<sup>216</sup>

La transducción de señales está mediada por la molécula MyD88 que a través del reclutamiento de diferentes cinasas (IRAK, NIK) produce finalmente la liberación de NF- $\kappa$ B. Uno de los primeros TLR caracterizados fue el TLR4 (Medzhitov R 1997)<sup>217</sup> que reconoce el lipopolisacárido de bacterias gramnegativas a

través de un mecanismo complejo en el que están implicadas diferentes proteínas que actúan como correceptores del TLR (CD14) o aumentando la respuesta al lipopolisacárido (MD-2). A su vez, el TLR2 reconoce componentes de bacterias grampositivas como el peptidoglicano (Yoshimura A 1999)<sup>218</sup> (Figura B30).

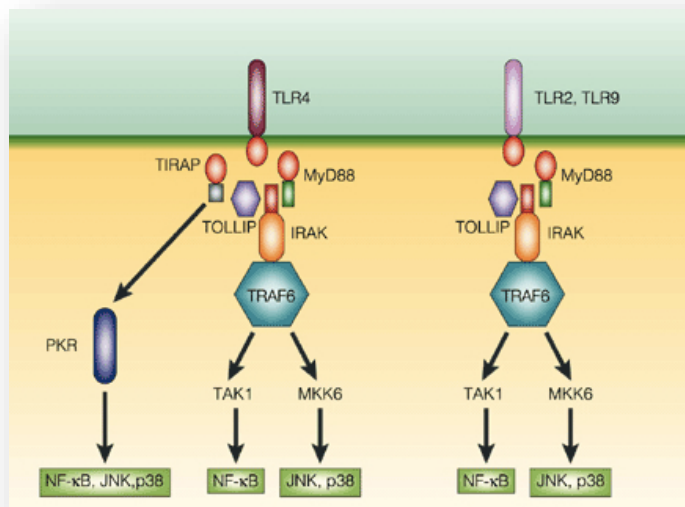


Figura B30: Esquema de la cascada de activación y transducción de señales a través de los receptores TLR 4 y TLR 2 que acaban produciendo la liberación de NF-κB (Shizuo A 2004)<sup>219</sup>.

El NF-κB parece ser el principal activador intracelular de la respuesta inflamatoria. Se ha encontrado una mayor activación de NF-κB en pacientes con lesión pulmonar aguda (Schwartz MD 1996)<sup>220</sup>, y se ha implicado también en la patogénesis de la lesión inducida por la ventilación mecánica (Altemeier WA 2004)<sup>221</sup>.

### iv. Necrosis y apoptosis

La agresión (microbiológica, química o mecánica) a las células del epitelio alveolar puede desencadenar fenómenos de necrosis, caracterizada por un fallo global de todas las estructuras celulares, pérdida de la integridad de membrana y liberación del contenido celular. Todo esto desencadena una respuesta inflamatoria alrededor de la célula necrosada. Por el contrario, la apoptosis constituye un proceso fisiológico de reparación de tejidos que no implica fenómenos inflamatorios, y que ocurre de forma controlada, regulada por mediadores y cascadas enzimáticas intracelulares. La sobreexpresión o la inhibición de la apoptosis es un mecanismo de regulación de la remodelación tisular y, en el contexto de las células inflamatorias, de la respuesta inmune.

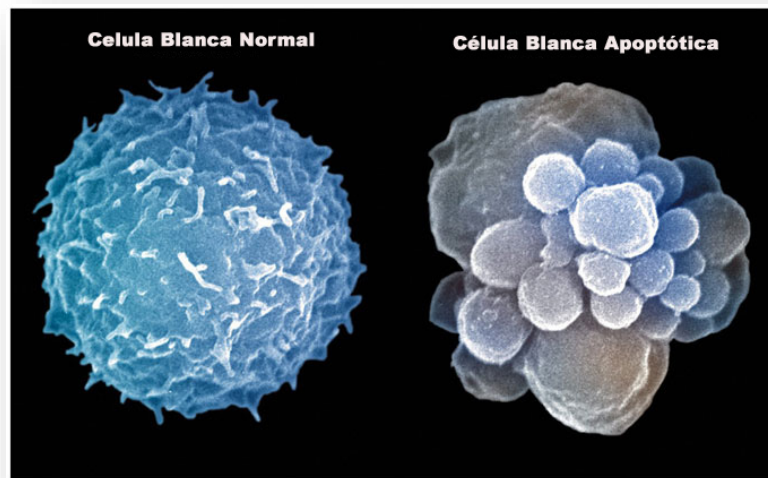


Figura B31: Comparación de dos microfotografías leucocitarias mediante microscopía electrónica de barrido en estado normal y tras desencadenamiento de apoptosis y vacuolización celular.

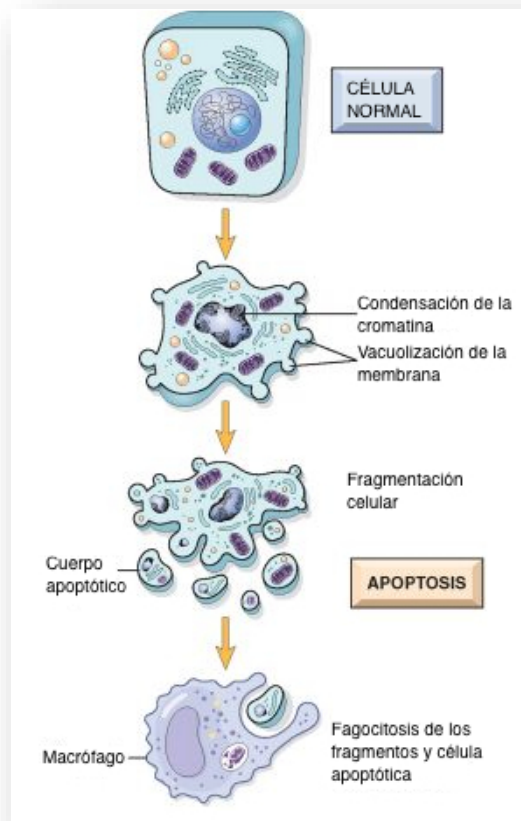


Figura B32: Esquema del proceso de apoptosis celular

### Mecanismo de apoptosis

El receptor Fas (CD95), presente en células alveolares epiteliales y que se incrementa en respuesta a estímulos inflamatorios, puede ser activado por su ligando (FasL) presente en la superficie de linfocitos citotóxicos. La unión de ligando y receptor provoca la activación de la procaspasa-8, que activa posteriormente a la caspasa-3. El proceso desencadena la fragmentación del ADN por endonucleasas. Otra vía de activación final de caspasa-3 se produce a través del citocromo C mitocondrial, por una vía dependiente de caspasa-9 (Martin TR 2005)<sup>222</sup>.

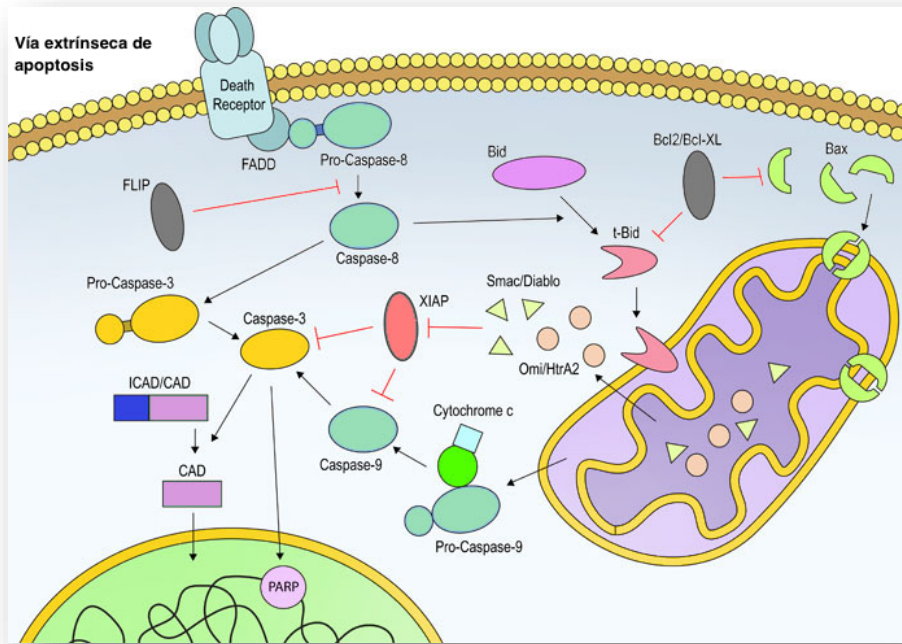


Figura B33: Esquema de los mecanismos moleculares implicados en el proceso de activación de la apoptosis celular

### Papel de la apoptosis en la lesión pulmonar aguda

Los fenómenos de apoptosis participan en varios de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la lesión pulmonar aguda:

#### 1. Lesión del epitelio alveolar

Hay evidencia en la literatura que muestra que una ventilación mecánica con Vc altos (10 ml/Kg) genera cambios histológicos en el parénquima pulmonar con signos de proliferación celular y apoptosis mientras que dichos signos no fueron objetivados empleando Vc bajos (6 ml/Kg) (Fremuth J 2014)<sup>223</sup>.

La elastina juega un papel central en el desarrollo pulmonar. Se ha comprobado que la ventilación mecánica en ratas neonatas con insuficiencia de elastina presentan una disregulación de la integridad de la fibra elástica pulmonar así como afectada la



angiogénesis alveolar comparado con el grupo de ratas no ventiladas mecánicamente. (Hilgendorff A 2015)<sup>224</sup>. Además, ratas modificadas genéticamente para presentar un inhibidor de la elastasa (*elafin*) en el parénquima alveolar presentaron menor daño histológico y signos de apoptosis al ser ventiladas mecánicamente que las genotipo salvaje (Hilgendorff A 2012)<sup>225</sup>.

La forma soluble de FasL (sFasL) es liberada por monocitos circulantes, pero no por macrófagos alveolares. Se han encontrado niveles elevados de sFasL en enfermedades pulmonares como neumonías, bronquiolitis y SDRA (Matute-Bello G 2003)<sup>226</sup>. La activación de la vía del Fas producida por la unión del ligando produce la apoptosis de las células del epitelio alveolar (Kroon AA 2013)<sup>227</sup>.

Otra ruta de apoptosis descrita ante ventilación mecánica no protectora con hiperoxia está mediada a través de radicales libres de oxígeno que activan la vía c-Jun NH(2) quinasa terminal, y por tanto la apoptosis mitocondrial. Se documentó también que este mecanismo puede ser inhibido *in vivo* (ratones) e *in vitro* mediante el uso de NAC (N-acetil-cisteína) (Makena PS 2011)<sup>228</sup>.

## 2. Regulación de la respuesta inmune.

La apoptosis de los polimorfonucleares es un mecanismo de control de la respuesta inflamatoria. Varios mediadores aislados en el lavado broncoalveolar de pacientes con lesión pulmonar aguda son responsables de la inhibición de la apoptosis de PMN (Matute-Bello G 2000)<sup>229</sup>. De esta manera se perpetúa la inflamación.



### 3. Extensión de la lesión a otros órganos.

La liberación de sFasL a la circulación sistémica puede causar apoptosis en otros órganos. Se ha documentado la aparición de células apoptóticas en el riñón en animales con lesión pulmonar y ventilados con volúmenes elevados (Imai Y 2003; Kuiper JW 2014)<sup>230,231</sup>.

Asimismo se ha descrito una posible relación entre el desarrollo de trastornos neurológicos y/o psicológicos, como alteraciones en la memoria o desarrollo de delirium, y la necesidad de ventilación mecánica en el paciente crítico. Se ha sugerido que la ventilación mecánica puede desencadenar apoptosis en el hipocampo como resultado de la activación del receptor dopaminérgico tipo 2 en respuesta a estímulos vagales. Esta activación de receptores dopaminérgicos bloquea la ruta de supervivencia Akt/GSK3 $\beta$  activando así la cascada apoptótica. Se comprobó que este efecto se veía disminuido en los casos en los que se produjo vagotomización, haloperidolización sistémica, o administración de *raclopride* (bloqueador del receptor dopa tipo 2) intracerebroventricular (González-López A 2013)<sup>232</sup>.

El progresivo deterioro del diafragma en los pacientes ventilados mecánicamente es bien conocido por todos, si bien el mecanismo molecular subyacente está aún pobremente descrito. Tang et al describen una ruta de apoptosis y daño oxidativo (Fos/FoxO1/Stat3-Bim) en la lesión diafragmática asociada a ventilación mecánica que puede ayudar a comprender mejor los mecanismos moleculares y diseñar posibles estrategias terapéuticas (Tang H 2011)<sup>233</sup>.

### **Relaciones entre respuesta inflamatoria y apoptosis**

La apoptosis se ha considerado tradicionalmente un modo *silencioso* de muerte celular, en oposición a la necrosis. Sin embargo, hay evidencia creciente de una estrecha relación entre los fenómenos de apoptosis y la respuesta inflamatoria (Rock KL 2008)<sup>234</sup>.

Varios receptores de la membrana celular como Fas, TNFR1, o la proteína adaptadora del TLR4 [MyD88] comparten un mismo dominio en su porción citoplasmática, denominado dominio de muerte (*death domain* [DD]), que permite la interacción entre las proteínas que lo presentan. Se ha documentado que la estimulación de la vía del TNF desencadena tanto una respuesta proinflamatoria a través de la activación del NFκB como una vía proapoptótica (Hsu H 1996)<sup>235</sup>. De la misma manera, la activación del TLR4 por endotoxina activa ambos mecanismos. Para complicar más el cuadro, otros investigadores han documentado que la proteína FADD (*Fas-associated death domain*), adaptador intracelular del receptor Fas, es capaz de inhibir la activación de la vía del NFκB (Bannerman DD 2002)<sup>236</sup>.

A pesar de los resultados contradictorios, atribuidos a diferencias en los modelos utilizados, todos estos hallazgos sugieren que la activación de la respuesta inflamatoria y la apoptosis comparten una serie de mecanismos de regulación.

#### v. Respuesta inflamatoria inducida por la ventilación

Uno de los efectos de la ventilación mecánica, sobre todo con volúmenes altos y/o en pulmones con disminución de la compliancia, es la sobredistensión de los alveolos. Esto produce un reordenamiento del citoesqueleto y la membrana plasmática, modifica la expresión de receptores de superficie, propaga señales a

través de los canales intercelulares, remodela la matriz e induce secreción de mediadores inflamatorios (Vlahakis NE 2002; Han B 2005)<sup>237,238</sup>. Para todo ello, las células tienen mecanosensores que transducen el estímulo mecánico al interior de la célula en parte por la cascada de la MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) (Chess PR 2005)<sup>239</sup> y posiblemente la vías de c-fos y del factor NF-  $\kappa$ B (Altemeier WA 2004)<sup>221</sup>. Estos factores de transcripción a su vez inducirían la expresión de genes codificadores de citocinas.

Aunque el efecto proinflamatorio de la ventilación mecánica en pulmones sanos es objeto de reiteradas discusiones, diversos estudios han demostrado que el empleo de Vc muy elevados en pulmones sanos estimula la transcripción de genes y la secreción de mediadores inflamatorios (Chu EK 2004; Plotz FB 2002)<sup>240,241</sup>. Asimismo, existen estudios *in vitro* y en animales que demuestran un sinergismo entre la ventilación y diferentes estímulos, sugiriendo que ésta podría estimular a las células pulmonares a responder a dichos estímulos (bacterianos, químicos, etc.) con una hiperrespuesta inflamatoria. No obstante, no está claro si las fuerzas generadas durante la ventilación mecánica directamente estimulan las células pulmonares a inducir inflamación, o si la ventilación mecánica exacerba una inflamación ya existente en el pulmón (Slutsky AS, 2013)<sup>156</sup>.

A pesar de los resultados a veces contradictorios de modelos experimentales, es innegable que la ventilación mecánica puede modular la respuesta inflamatoria sistémica. Las estrategias ventilatorias más adecuadas, los mediadores más susceptibles de manipulación terapéutica y los grupos de pacientes que más se benefician son objetos de investigación actualmente (Pedreira PR 2006)<sup>242</sup>.

### **C. MANIOBRA DE RECLUTAMIENTO EN PEDIATRÍA Y MODELOS ANIMALES: ACTUALIZACIONES DISPONIBLES EN LA LITERATURA**

Las MR durante la anestesia en intervenciones quirúrgicas prolongadas en RN con pulmón sano pueden ser una modalidad ventilatoria protectora para minimizar el colapso pulmonar, prevenir el cierre alveolar de forma cíclica y disminuir la sobredistensión pulmonar como se ha descrito en pacientes adultos (Duggan M 2005; Suárez-Sipmann F 2009; Suárez-Sipmann F 2009)<sup>75,243,244</sup>. Durante la anestesia en pacientes con pulmón sano, se producen frecuentemente atelectasias y *shunt* intrapulmonar. Plantear la utilización de PEEP y/o MR manteniendo una PEEP óptima podría evitarlo, ya que podría mejorar la mecánica pulmonar y la oxigenación (Huh JW, 2010)<sup>245</sup>. La aplicación de MR aun en pacientes pediátricos con daño pulmonar es controvertida (Blitman N 2007; Lutterbey G 2007)<sup>246,247</sup> y no están establecidas aún en la práctica clínica en neonatos por el miedo a sus potenciales efectos adversos sobre la hemodinámica y la posible lesión por barotrauma.

Aunque se han descrito distintos modos de realizar la MR, el más recomendado en adultos es el descrito por Tusman et al (Tusman G 1999)<sup>135</sup> en el que la PEEP se incrementa de forma escalonada de 0 hasta 20 cmH<sub>2</sub>O, manteniendo un diferencial de presión constante de 15 cm H<sub>2</sub>O, excepto en el último escalón, en el que se incrementa a 20 cmH<sub>2</sub>O. Llegando la PIM a alcanzar una presión de 40 cmH<sub>2</sub>O (Fig. C1)

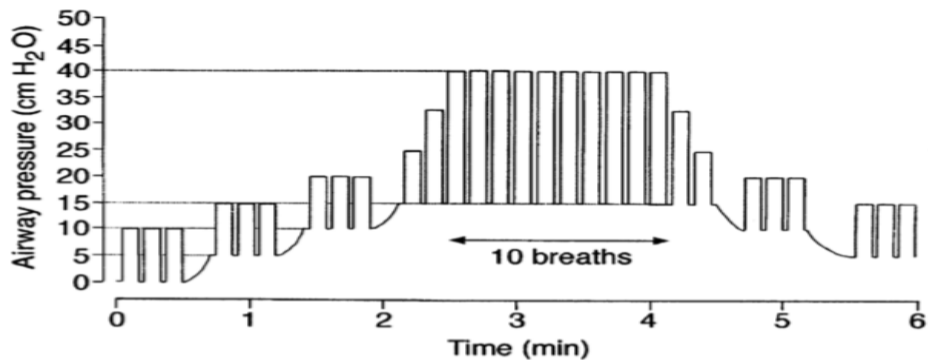


Figura C1. Protocolo de maniobra de reclutamiento pulmonar. Tomado de Tusman G 1999<sup>135</sup>.

La MR, debido a las altas presiones intrapulmonares a las que se somete el pulmón, pueden producir barotrauma y alteraciones hemodinámicas (Odenstedt H, 2005)<sup>174</sup>. Se han publicado numerosos estudios en pacientes hemodinámicamente inestables con daño pulmonar, en los que se emplean MR estando estos sometidos a tratamiento con fármacos adrenérgicos (Borges JB 2012, Toth I 2007, Cruces P 2013, Iannuzzi M 2010)<sup>120,260,265,268</sup>. El hecho de que se estudie el efecto hemodinámico de la MR en estos sujetos puede dar lugar a conclusiones erróneas ya que puede ser un factor de confusión la interpretación de la repercusión hemodinámica de la MR.

Esta técnica en la práctica clínica se realiza en adultos con lesión pulmonar aguda o SDRA (Suárez-Sipmann F 2009, Amato MB 2015)<sup>243,197</sup>. También se han indicado, en pacientes pediátricos con diversas patologías, en los que la MR con

Maniobra de reclutamiento en pediatría y modelos animales: evidencias en la actualidad.

---

hiperinsuflación prolongada fueron seguras y eficaces. Las MR se han asociado a una reducción durante más de 6 horas de los requerimientos de oxígeno durante la VM. (Rzezinski AF 2009)<sup>177</sup>. En pacientes pediátricos con ALI se ha observado que las MR pueden mejorar la oxigenación y la mecánica pulmonar hasta más de 12 horas post-MR (Tusman G 2004)<sup>137</sup>.

En un modelo animal de cerdos RN con lesión y colapso pulmonar, el reclutamiento alveolar mediante incremento del VC durante la administración de surfactante originó un mayor efecto de este debido a que se producía una distribución del volumen más homogénea (Krause MF 2001)<sup>248</sup>. Sin embargo en un modelo animal de corderos prematuros se comprobó que la VM seguida de MR no ofrece ventajas, incluso incrementa el daño pulmonar cuando se compara con la hipercapnia permisiva (Mariani GL 2011)<sup>249</sup>.

También se han publicado diversos trabajos en animales de experimentación (Blanch L 2004; Gernoth C 2009; Koefoed-Nielsen J 2008)<sup>250,251,252</sup> y en humanos con ALI o SDRA (Barbas C 2005; Amato M 1995)<sup>253,199</sup> orientados al cálculo de la PEEP óptima, tomando como referencia, entre otros parámetros, la Cdyn obtenida en la rama descendente de la MR como se observa en la figura C2. (Suarez-Sipmann F 2007)<sup>254</sup>.

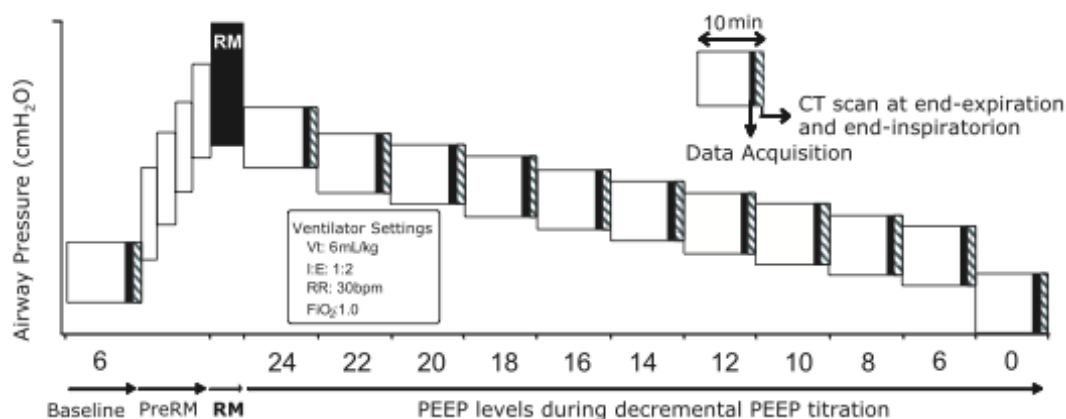


Figura C2. Esquema de la realización de maniobra de reclutamiento pulmonar utilizando la distensibilidad dinámica (Cdyn) como parámetro de referencia. Tomada de Suarez-Sipmann F 2007 <sup>254</sup>

Destacamos dos ensayos en animales publicados recientemente, dentro de nuestra línea de investigación sobre la seguridad de las maniobras de reclutamiento. En el primero, realizado en cerdos RN sin lesión pulmonar, se comprobó que una MR realizada siguiendo las pautas OLA descritas previamente (capítulo 8.e de la introducción) y manteniendo un diferencial de presión constante de 15 cm H<sub>2</sub>O, no causa alteraciones hemodinámicas significativas, no genera estrés oxidativo ni tampoco barotrauma, mientras que sí se produce una mejoría en los parámetros de oxigenación y mecánica respiratoria (Mendiola A 2014)<sup>1</sup>. En el segundo, diseñado para comparar las presiones de reclutamiento alveolar con las que se generan barotrauma y poder determinar así un rango de presiones de seguridad, se emplearon conejos sanos de 12 semanas de edad a los que, una vez sacrificados y realizada una esternotomía, se les ventiló mecánicamente siguiendo dos estrategias, en un grupo (PEEP-20) se elevó la PEEP gradualmente de 5 en 5 cm H<sub>2</sub>O manteniendo un diferencial de presión constante de 15 cm H<sub>2</sub>O hasta alcanzar una PEEP de 20 cm

Maniobra de reclutamiento en pediatría y modelos animales: evidencias en la actualidad.

---

H<sub>2</sub>O, mientras que en el otro (PEEP-50) se realizó la misma estrategia hasta alcanzar una PEEP de 50 cm H<sub>2</sub>O. En este estudio, se comprobó que existe una diferencia substancial entre las presiones inspiratorias que permiten el reclutamiento alveolar (en torno a 23 cm H<sub>2</sub>O para ambos grupos) y las que generan barotrauma ( $65 \pm 3$  cm H<sub>2</sub>O para el grupo PEEP-50 y  $56 \pm 5$  cm H<sub>2</sub>O para el grupo PEEP-20). Asimismo se concluyó que existe un margen de seguridad mayor para evitar barotrauma cuando se emplea una estrategia que asegure un menor diferencial de presión (García-Fernández J 2013)<sup>255</sup>.

A raíz de estos estudios en animales, quisimos concretar qué presiones inspiratorias máximas son las que generan neumotórax en RN y las posibles repercusiones hemodinámicas de dichas presiones, tomando para ello un modelo neonatal animal *in vivo*, que describiremos posteriormente, y que fue publicado en Respiratory Care en febrero de 2016 (González-Pizarro P 2016)<sup>256</sup>, objeto asimismo de un editorial por parte de la misma revista (Bhalla A 2016)<sup>257</sup>.



## **D. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO EXPERIMENTAL**

Se trata de un estudio prospectivo, experimental, descriptivo y analítico realizado en la Unidad Experimental del Hospital Universitario La Paz (HULP) de Madrid en colaboración con el Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor del HULP y del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (HUPH).

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética N9 32-2011, el 10 de Noviembre de 2011, por el Comité de Investigación y por la Junta de Comunidades de la Comunidad de Madrid.

#### **a. Sujetos**

Se emplean 10 cerdos recién nacidos sanos, de menos de 48 horas de vida, con un peso de  $3.2 \pm 0.4$  kg. Se utilizan animales de ambos sexos, todos de la raza Landrace-Large White procedentes de la granja de Arroyo Zamarrón Raúl con nº de registro ES28090000002, transportados al animalario del Servicio de Cirugía Experimental del Hospital Universitario La Paz (Madrid, España) con N° de registro: 280790001941 el mismo día de realizar el estudio siguiendo la normativa sobre protección de los animales destinados a investigación y docencia (RD1201/2005)<sup>258</sup>.

#### **b. Criterios de inclusión y exclusión**

##### **i. Criterios de inclusión**

- Lechones nacidos a término
- Lechones nacidos vivos de menos de 48 h de vida

- Lechones declarados sanos tras examen físico veterinario antes de inicio del estudio experimental

### ii. Criterios de exclusión

- Lechones prematuros
- Lechones declarados como no sanos tras examen físico veterinario minutos antes de inicio de experimento

## 2. TEMPORALIZACIÓN DEL ESTUDIO

La cronología del estudio se realizó de la siguiente forma:

Mayo-Julio de 2011. Búsqueda bibliográfica y organización del proyecto de investigación y validación de la metodología del estudio.

Noviembre de 2011. Se realizan dos casos pilotos. En estos casos se analizan las dificultades técnicas: intubación orotraqueal, canalización de vías centrales y periféricas, y extracción y análisis de las muestras.

Enero de 2012 a mayo 2012. Realización de los experimentos llevando a cabo de uno a tres casos al mes en función de la disponibilidad de animales de experimentación y de quirófano. Los experimentos se realizan en el quirófano 1 de la Unidad de Investigación del HULP.

Durante cada experimento se crea el cuaderno electrónico de recogida de datos (hoja de cálculo, EXCEL 2007, MICROSOFT OFFICE) en los que se anotan las variables ventilatorias y hemodinámicas.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
	Pres Max	Rotura	Vmi (l/min)	Vme (l/min)	Vcl (ml)	Vce (ml)	CO2et (mmHg)	CO2 Insp	Cdyn (ml/cm FR)	TAS	TAM	TAD	PVC	SpO2%	FC			
28.04.11	17		0.9	0.7	34	30	49	0	2	25	106	72	55	0	96	181		
0/15	15		0.8	0.6	32	28	51	0	1.7	25	98	68	50	0	95	178		
0/15	25		0.7	0.5	28	21	53	1.14	2	25	100	67	50	10	93	183		
0/35	35		2.0	1.8	80	73	23	0	2	25	98	63	45	12	99	154		
0/40	40		2.4	2.2	95	87	19	0	2	25	86	57	43	12	99	148		
0/45	45		3.1	2.9	123	119	14	0	3	25	76	49	37	12	100	138		
0/50	50		3.5	3.2	140	131	11	0	3	25	66	44	33	14	100	128		
0/55	55		3.8	3.6	154	145	10	0	3	25	64	42	31	14	100	128		
0/60	60		4.1	3.9	164	154	9	0	3	25	62	40	29	17	100	120		
0/65	65		4.2	4.0	169	159	9	0	2	25	60	38	27	17	99	120		
0/70	70		4.4	4.2	175	166	8	0	2	25	53	33	23	20	100	120		
0/75	75		4.3	4.2	179	169	7	0	2	25	49	30	21	17	100	118		
0/80	80		4.6	4.4	186	177	4	1	2	25	52	32	22	19	84	112		
0/85	85		4.8	4.6	191	183	0	0	2	25	ASISTOLIA							
0/90	90		5.0	4.8	201	191	0	0	2	25								
0/95	95		5.7	4.7	220	187	0	0	2	25								
PMAX 85:	PRESENTA ASISTOLIA Y BLOQUEO AV																	
PMAX 95:	ROTURA FRANCA BILATERAL (SOLO INSP)																	
	CON PMAX 90 EL IZQUIERDO COMIENZA A BURBUJEAR PERO NO EL DCHO																	
	AL INICIO DEL EXPERIMENTO HAY FUGAS QUE IMPIDEN SUBIR DE PMAX 45 (DELTA CTE), SE RECHUECA EL RESPIRADOR Y SE PASA A NO CTE. VER DETALLES EN CUADERNO.																	

Figura D1. Hoja de cálculo para anotación de las variables estudiadas

Septiembre de 2012. Configuración completa de base de datos en el programa SAS (SAS Institute, Carolina del Norte, EE.UU.) y posterior análisis estadístico.

Octubre-Diciembre 2012. Estudio de los resultados obtenidos.

Enero-Marzo 2013. Elaboración de las conclusiones del estudio.

2014- 2015. Presentación en el congreso internacional *Euroanaesthesia 2014* y proceso de publicación en la revista internacional *Respiratory Care* (González-Pizarro P 2016)<sup>256</sup>.

## 3. ESQUEMA DE TRABAJO DE CADA CASO EXPERIMENTAL

### a. Preparación del experimento

Comprobación y paso de los test de funcionamiento de la máquina de anestesia. En la figura D2 se muestra la estación de trabajo de anestesia Flow-i® C30 (Maquet, Solna, Suecia) utilizada en pacientes neonatos. Si el examen previo de la máquina no era correcto se aborta el experimento. Los test de chequeo del control preliminar de la estación de anestesia comprueban que no existen fugas importantes en el sistema, el correcto funcionamiento de los generadores de flujo, el cálculo del volumen compresible para la correcta entrega de volumen corriente y el normal funcionamiento del sistema.



Figura D2: Respirador Flow-i® Maquet utilizado en quirófano durante anestesia de pacientes neonatos.

### b. Inducción anestésica

La sedación de los animales se lleva a cabo mediante la administración de ketamina 10 mg/kg IM, midazolam 0.3 mg/kg IM y atropina 0.3 mg IM 20 minutos antes de la inducción anestésica. Con este tipo de sedación se pretende evitar estresar a los animales de experimentación sin que por otra parte pierdan la ventilación espontánea durante su manipulación inicial.

Se pesa al animal y monitoriza con Monitor Omicron Altea® (RGB Medical Devices, Madrid, España) mediante ECG (derivación II) y pulsioximetría. Después se procede a cateterizar la vena marginal de la oreja con venocatéter de 22 G ó 24 G (BD, New Jersey, EE.UU.) para infusión de líquidos y fármacos intravenosos.

Se realiza inducción anestésica con sevoflurano al 6% (Fig. D3) para obtener una profundidad anestésica adecuada para la intubación orotraqueal. Los animales se

intuban mediante laringoscopia directa con un tubo endotraqueal con neumotaponamiento de diámetro apropiado (3,5 - 4,5 mm) con el fin de evitar fugas en los escalones más altos de presión inspiratoria. Además la intubación se lleva a cabo mediante laringoscopia directa con una pala recta tipo Wisconsin y una guía metálica de borde flexible y romo.



Figura D3: Inducción anestésica con Sevoflurano al 6%

Se mantiene al animal bajo anestesia general balanceada con sevoflurano al 2%, fentanilo a 0.3  $\mu\text{g/kg/min}$  en perfusión continua y besilato de atracurio 10  $\mu\text{g/kg/min}$ . Además se infunden 10 ml/kg/h de solución ringer lactato para obtener una buena precarga y evitar un estado de bajo gasto cardiaco hipovolémico. Se utilizan mantas de calor para mantener temperatura a 37°C y se monitoriza la temperatura mediante sonda rectal.

Los animales se conectan a ventilación mecánica en modo presión control con respirador Flow i utilizando una  $\text{FiO}_2 = 1$ , comenzando con una PEEP de 0 cmH<sub>2</sub>O y

una PIM de 15 cmH<sub>2</sub>O, estableciendo un diferencial de presión de 15 cmH<sub>2</sub>O. Se programa para todo el procedimiento una frecuencia respiratoria de 25 rpm, una relación I:E de 1:1 con una rampa inspiratoria de 0.1.

### **c. canalización de vías**

Una vez realizada la inducción anestésica se diseca la arteria carótida interna y se canaliza con un catéter 20 G de 8 cm (Vygon, Ecouen, Francia) para medición invasiva de la presión arterial cumpliendo las medidas de asepsia quirúrgica habituales: lavado de manos quirúrgico, vestimenta con bata estéril, gorro y mascarilla y preparación del campo quirúrgico con clorhexidina alcohólica 2% delimitando un campo estéril con paños.

También se diseca al mismo tiempo la vena yugular externa y se canaliza con un catéter 20 G de 8 cm (Vygon, Ecouen, Francia) para medir la PVC cumpliendo las medidas de asepsia quirúrgica siguiendo el protocolo descrito.

Se mantiene al animal conectado a ventilación mecánica durante aproximadamente 1 h, tiempo que se tarda en la canalización de vías y la monitorización invasiva (Fig. D 4).



Figura D4: Puesto del laboratorio experimental en el que se realizó el trabajo de campo estando sometido el lechón recién nacido a ventilación mecánica y monitorización invasiva.

#### **d. Inserción de tubos de tórax**

Se introduce un tubo de tórax de 10 Fr (Kendall Argyle®, Covidien, Minneapolis, EEUU) en cada hemitórax a nivel de línea media de extremidades anteriores mediante cuidadosa disección quirúrgica. Antes de la inserción de cada tubo a través del último plano de fascia muscular se desconecta al animal del ventilador a nivel del tubo endotraqueal para asegurar el colapso pulmonar y evitar así cualquier daño iatrogénico pulmonar. Posteriormente se sutura cada tubo de tórax mediante puntos simples al plano superficial epidérmico y de tejido celular subcutáneo para evitar fugas peritubo (Fig. D5).



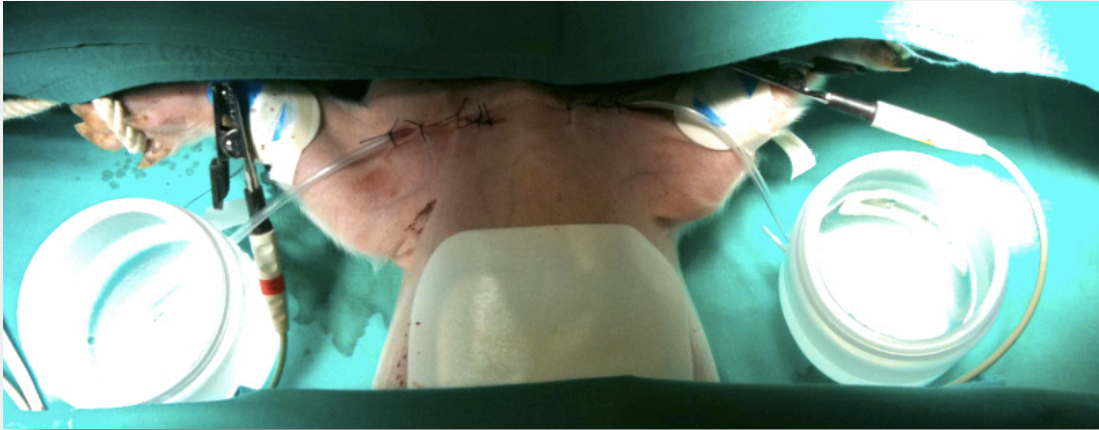


Figura D5: Visión del animal en decúbito supino con ambos tubos de tórax en línea media anterior a nivel de extremidades delanteras suturadas a piel y tejido celular subcutáneo. Extremo distal del tubo de tórax conectado a trampa de agua.

Se conectan asimismo dichos drenajes a sendas trampas de agua con un nivel de 1 cm H<sub>2</sub>O en su extremo distal cuyo burbujeo servirá como testigo del daño pulmonar (Fig. D6).

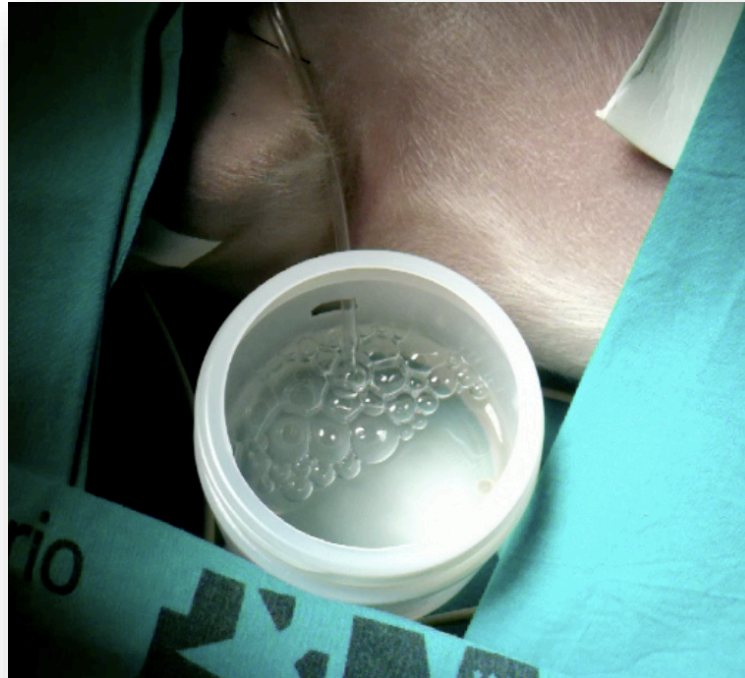


Figura D6: Se observa el burbujeo continuo en fase inspiratoria en aquellos animales ventilados sin PEEP y de forma continua en aquellos con PEEP una vez producido el neumotórax.



#### 4. PROTOCOLO DE VENTILACIÓN

Todos los animales fueron ventilados durante una hora previo al inicio del experimento con los parámetros descritos en el apartado 3b) de este capítulo para permitir el desencadenamiento de atelectasias y hacer posible la necesaria monitorización y canulación de accesos venosos y arteriales.

Los animales fueron asignados de forma aleatoria a dos estrategias de ventilación: el grupo PEEP y el ZEEP (Tabla D1).

Sujeto	Grupo	Peso (Kg)
1	PEEP	3.0
2	ZEEP	3.3
3	PEEP	2.9
4	PEEP	2.7
5	ZEEP	3.8
6	ZEEP	2.8
7	ZEEP	2.8
8	ZEEP	2.8
9	PEEP	2.7
10	PEEP	2.6

Tabla D1: Resultado de la aleatorización de los sujetos de experimentación

El grupo PEEP mantiene un diferencial de presiones ( $PIM - PEEP$ ) constante de 15 cm H<sub>2</sub>O durante todo el experimento y la PIM se incrementa mediante sucesivos aumentos de 5 cm H<sub>2</sub>O de PEEP cada 2 minutos hasta llegar a una PEEP de 50 cm H<sub>2</sub>O –que corresponde con una PIM de 65 cm H<sub>2</sub>O – momento en el cual, al no existir máquina de anestesia en el mercado que ofrezca un nivel de PEEP superior a 50 cm H<sub>2</sub>O, hace falta incrementar el diferencial de presiones por encima de 15 cm H<sub>2</sub>O para poder seguir elevando la PIM, si no se han llegado a observar signos de neumotórax: burbujeo constante en alguna de las dos trampas de agua en inspiración y espiración. De este modo, a partir de PEEP 50 cm H<sub>2</sub>O, ésta se queda fija y la PIM se eleva de 5 en 5 cm H<sub>2</sub>O directamente en el ventilador, hasta el desencadenamiento de neumotórax en cada uno de los animales (Fig D7).

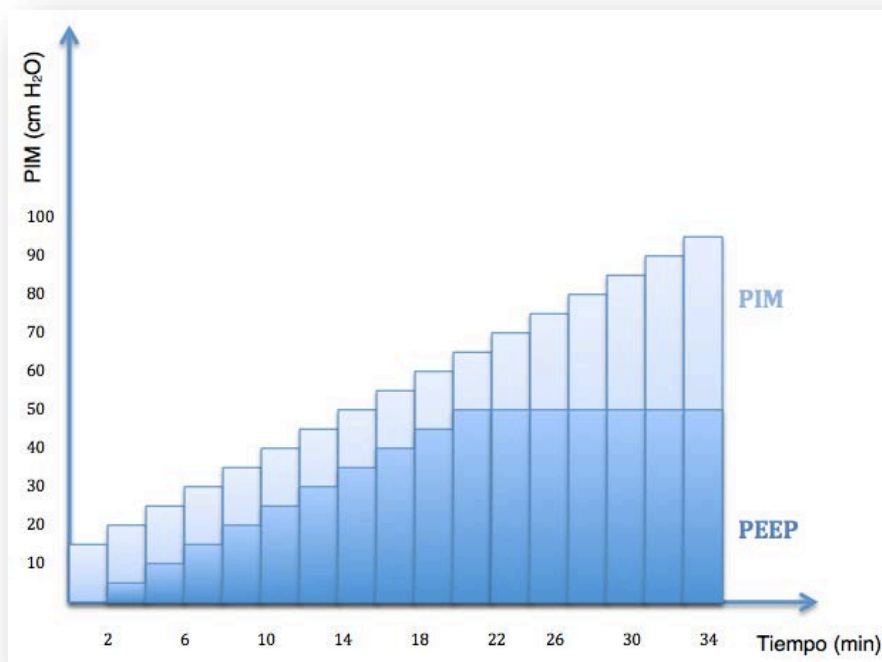


Figura D7: Estrategia ventilatoria en el grupo PEEP hasta alcanzar neumotórax mediante sucesivos incrementos de 5 cm H<sub>2</sub>O en la PIM cada 2 minutos. Se mantiene fijo un diferencial de presiones ( $PIM - PEEP$ ) de 15 cm H<sub>2</sub>O hasta PEEP 50 cm H<sub>2</sub>O. Posteriormente es necesario incrementar directamente la PIM manteniendo fija la PEEP en 50 cm H<sub>2</sub>O.

El grupo ZEEP mantiene una PEEP de 0 cm H<sub>2</sub>O (ZEEP) durante todo el experimento. La PIM se incrementa directamente en tramos de 5 cm H<sub>2</sub>O cada dos minutos hasta observar neumotórax mediante burbujeo constante en inspiración en las trampas de agua (Fig. D8).

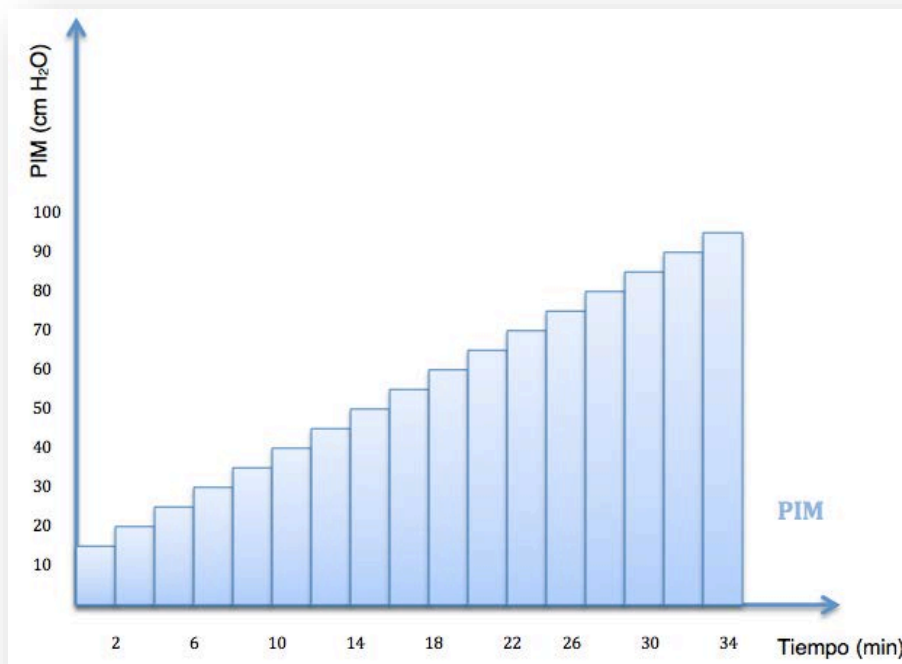


Figura D8: Estrategia ventilatoria en el grupo ZEEP hasta alcanzar neumotórax mediante sucesivos incrementos de 5 cm H<sub>2</sub>O en la PIM cada 2 minutos dejando una PEEP de 0 cm H<sub>2</sub>O durante todo el experimento.

## 5. RECOGIDA DE DATOS DE DINÁMICA VENTILATORIA

Se recogen los siguientes valores ventilatorios en cada uno de los escalones del experimento:

- a.** Volumen corriente inspiratorio y espiratorio ( $V_{Ci}$  y  $V_{Ce}$ )
- b.** Volumen minuto inspiratorio y espiratorio ( $V_{Mi}$  y  $V_{Me}$ )
- c.** Fracción espirada de  $CO_2$  ( $EtCO_2$ )
- d.** Distensibilidad dinámica pulmonar ( $C_{dyn}$ ).

La recogida de datos tiene lugar hasta que se produce neumotórax indistintamente del estado del animal ya que el objetivo primario del estudio es averiguar la presión de ruptura pulmonar.

La duración del experimento depende del tiempo que tarda en desencadenarse el neumotórax en cada animal.

## 6. RECOGIDA DE DATOS HEMODINÁMICOS

Los datos hemodinámicos se obtuvieron de 8 animales de experimentación ya que los dos casos pilotos no fueron sometidos a seguimiento circulatorio.

Se recogen los siguientes valores hemodinámicos en cada escalón de presión:

- a.** Frecuencia cardíaca
- b.** Presión arterial sistólica, media y diastólica
- c.** Presión venosa central



Figura D9. Pantalla de monitorización hemodinámica del Monitor Omicron Altea utilizado durante nuestro estudio.

## 7. DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE PRESIÓN MÁXIMA INSPIRATORIA DESENCADENANTE DE NEUMOTÓRAX

Definimos neumotórax en nuestro estudio como la consecución de los siguientes fenómenos clínicos y ventilatorios en un determinado nivel de PIM, al que asignamos como presión desencadenante de neumotórax:

1. Presencia de burbujeo en la o las trampas de agua: dicho burbujeo en el momento de producirse el neumotórax pasa inmediatamente a ser muy intenso y continuo, tanto en inspiración como espiración, para el grupo PEEP, o solamente muy intenso durante la inspiración, para el grupo ZEEP.
2. Visualización de cambios súbitos en las curvas del ventilador. La figura D10 refleja dichas modificaciones que enumeramos aquí:

- La curva de volumen (azul) pierde su morfología y no llega a la línea de base.
- La curva de flujo (verde) pierde también su morfología típica. En inspiración no consigue llegar a cero y la morfología espiratoria es aberrante.
- La curva de presión se mantiene cuadrática en inspiración, como cabría esperar dado el modo ventilatorio programado y la gran capacidad del generador de flujo de esta máquina de anestesia, pero se advierte un claro fenómeno de *autotrigger* debido a las cuantiosas fugas producidas.

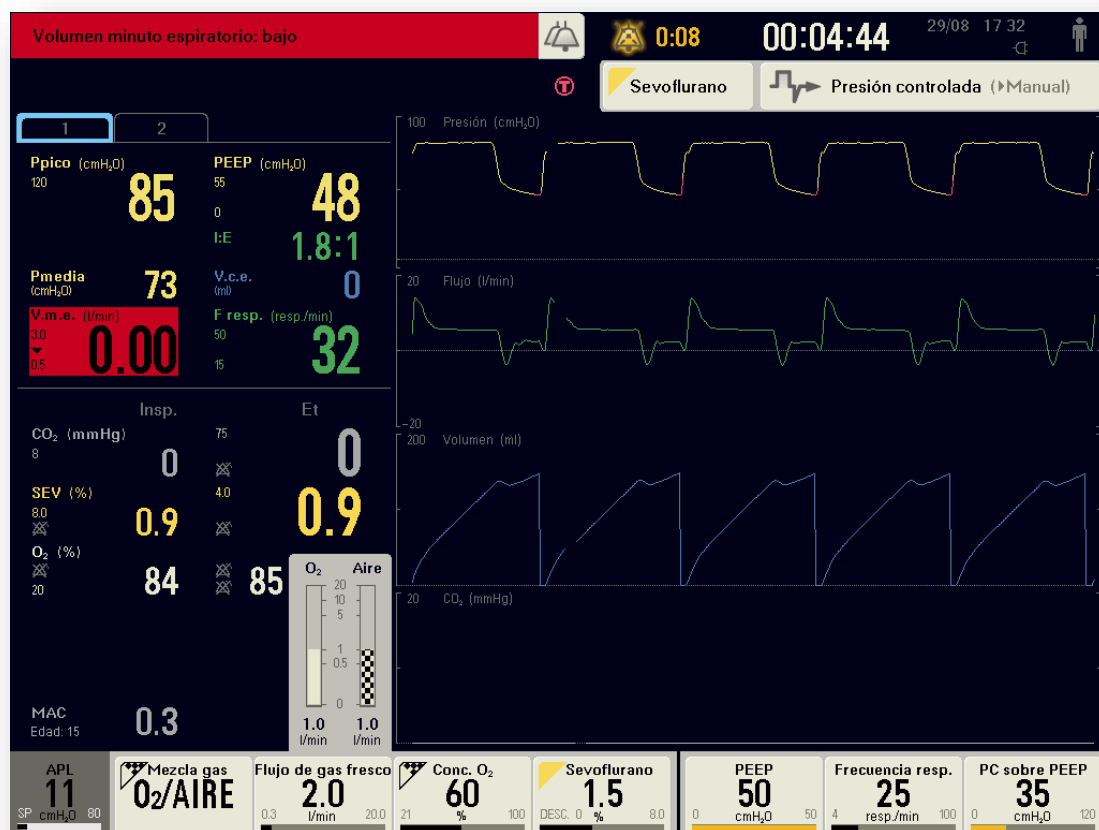


Figura D10: Captura de pantalla en la que se advierten los cambios en las curvas del respirador debidos al neumotórax.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los datos cuantitativos se realiza mediante media  $\pm$  desviación típica, mediana, mínimo y máximo.

El tamaño muestral se estima en un valor “n” de 5 animales por grupo, considerando una significación estadística  $\alpha$  de 0.05, una potencia de la prueba  $\beta$  de 0.80, una variabilidad del efecto de 10 cm H<sub>2</sub>O y una variabilidad poblacional estimada en función de estudios previos  $\sigma^2$  de 200.

En la comparación entre dos grupos, se utilizó un test de la t-Student para datos independientes como prueba paramétrica y se realizó un análisis de sensibilidad en cuanto a los resultados de significación usando el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica.

La distribución normal de los datos se evaluó mediante la aproximación de Royston de la prueba de Shapiro-Wilk (Royston P 1992)<sup>259</sup>.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos  $p < 0.05$ .

Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.1 (SAS Institute, Carolina del Norte, EEUU).

## E. RESULTADOS

### 1. NEUMOTÓRAX

Durante las primeras fases del experimento y en el rango de presiones inspiratorias habitualmente empleadas en el ámbito clínico ( $< 35$  cm H<sub>2</sub>O), no se observan alteraciones relevantes en las curvas de presión, flujo ni volumen. Centrándonos en esta última (Fig. E1), podemos observar cómo su trazado retorna a cero, lo que se corresponde con una situación ventilatoria sin fugas significativas.

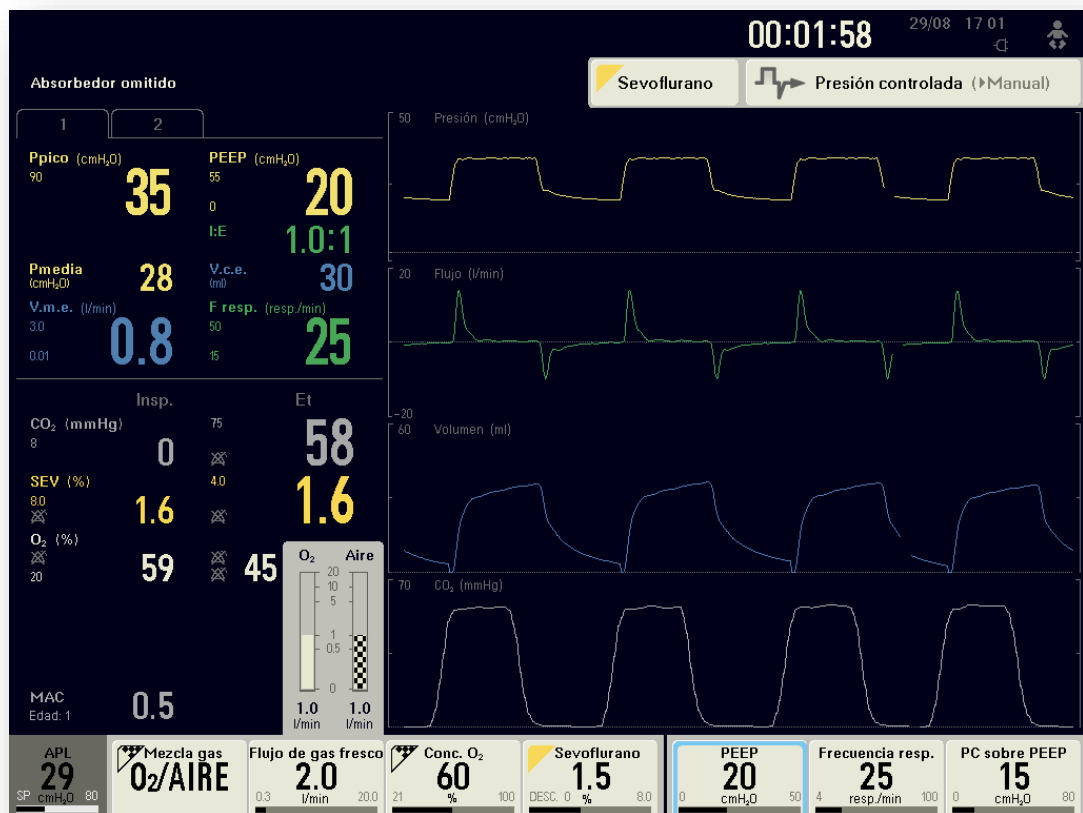


Figura E1: Captura de la pantalla de la estación de trabajo de anestesia donde se observan la curva de presión (amarillo), de flujo (verde) de volumen (azul) y de capnografía (blanco) en relación al tiempo



Conforme aumentamos la PIM se advierte una mayor inestabilidad hemodinámica, principalmente en el grupo ZEEP, hecho que se describe posteriormente en este capítulo. Por otra parte, los cambios advertidos en el ventilador al producirse neumotórax son de naturaleza sumamente brusca y dramática (Figura E2):

- a. La curva de volumen (azul) pierde su morfología y no llega a la línea de base, apreciándose un alto nivel de fugas.
- b. La curva de flujo (verde) pierde también su morfología típica. En inspiración no consigue llegar a cero y la morfología espiratoria es aberrante.
- c. La curva de presión se mantiene cuadrática como cabría esperar, dado el modo ventilatorio y la gran capacidad del generador de flujo de esta máquina de anestesia, pero se advierte la activación del *trigger* de flujo en cada respiración, cuando en los escalones previos no era así, lo cual se explica dentro de una clara situación de autociclado debido a las importantes fugas producidas.
- d. La curva de Et CO<sub>2</sub> muestra un valor nulo debido a que el animal fallece debido a un fenómeno de disociación electromecánica antes de producirse el neumotórax. Estos hallazgos son motivo de comentario más adelante en este capítulo.

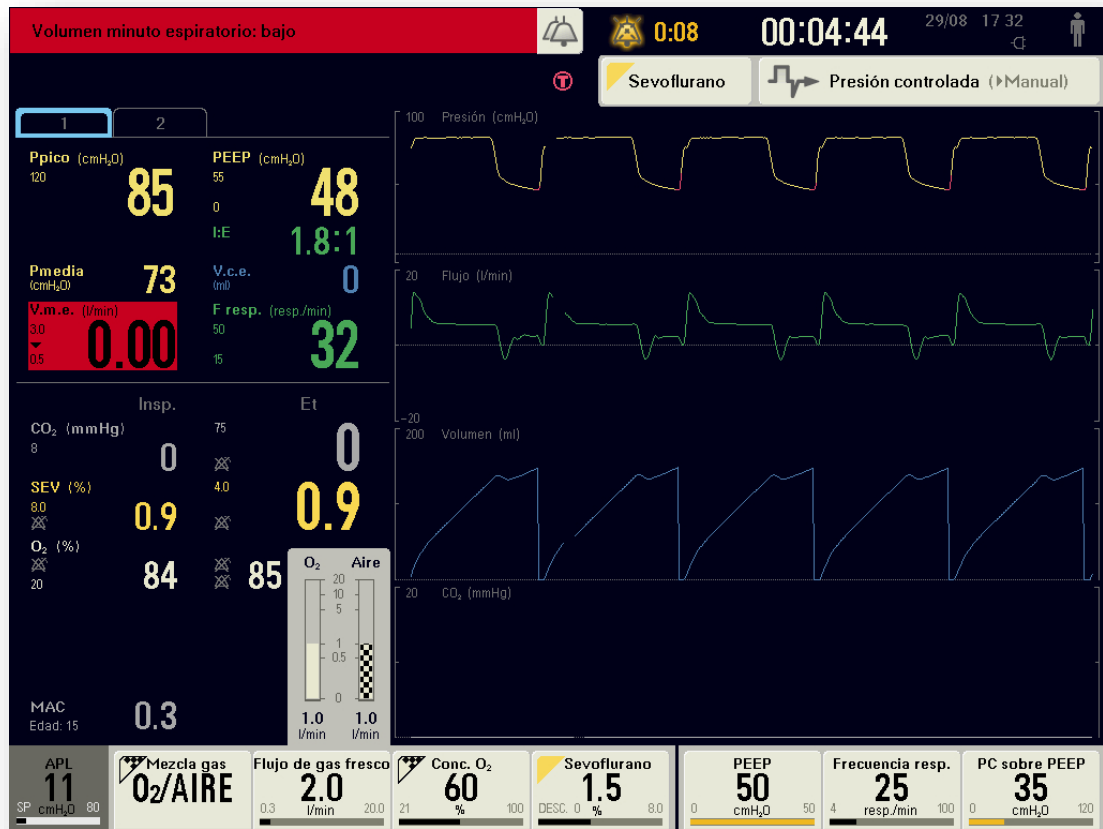


Figura E2: Captura de pantalla en la que se advierten los cambios en las curvas del respirador debidos a neumotórax.

### a. Niveles de presión generadores de neumotórax

Nuestro objetivo principal de experimentación consiste en determinar las presiones inspiratorias máximas que generan neumotórax en un modelo animal de experimentación neonatal *in vivo*, empleando dos estrategias diferentes de reclutamiento pulmonar. En nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las PIM que desencadenan neumotórax en cada uno de los dos grupos experimentales PEEP y ZEEP ( $p = 0.78$ ):

## Resultados

En el **grupo PEEP** encontramos que la PIM media resultante en neumotórax fue de  $92 \pm 14.8$  cm H<sub>2</sub>O, con una mediana de 95 cm H<sub>2</sub>O y valores mínimo y máximo de 70 y 105 cm H<sub>2</sub>O respectivamente.

Mientras que los resultados para el **grupo ZEEP** fueron una PIM media de  $89 \pm 18.2$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 85 cmH<sub>2</sub>O y valores mínimo y máximo de 65 y 115 cm H<sub>2</sub>O respectivamente.

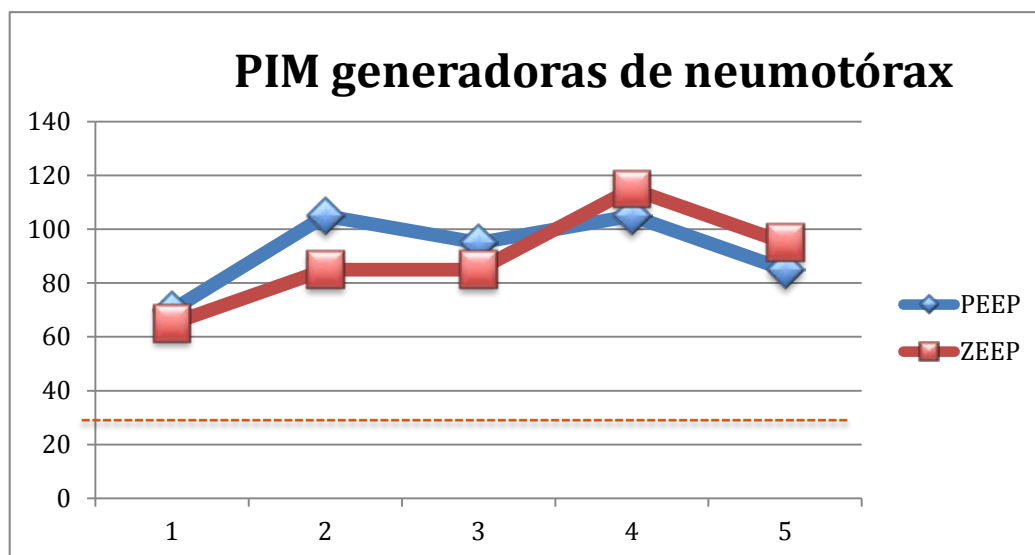
De este modo describimos que, tomando el conjunto de todos los animales del estudio, la PIM media que desencadena neumotórax en pulmón sano de cerdo neonatal es de  $90.5 \pm 15.7$  cm H<sub>2</sub>O con una mediana de 90 cm H<sub>2</sub>O. Estos resultados están recogidos en la tabla E1.

Presiones	Grupo PEEP	Grupo ZEEP	General
Media $\pm$ DS (cm H <sub>2</sub> O)	$92 \pm 14.8$	$89 \pm 18.2$	$90.5 \pm 15.7$
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	95	85	90
Máximo (cm H <sub>2</sub> O)	105	115	115
Mínimo (cm H <sub>2</sub> O)	70	65	65

**Tabla E1:** Presiones que generaron neumotórax en cada grupo experimental por separado (PEEP Y ZEEP) así como conjuntamente (General), ( $p = 0.78$ )

## Resultados

Asimismo la figura E3 y tabla E2 muestran las presiones que generaron neumotórax en cada uno de los animales del estudio.



**Figura E3:** Presiones inspiratorias máximas que generan neumotórax. En el eje de abscisas se muestran los animales de cada grupo. En el eje de ordenadas se muestran los valores de PIM en cm H<sub>2</sub>O. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

Animal	Grupo	PIM neumotórax (cm H <sub>2</sub> O)
1	PEEP	70
2	ZEEP	65
3	PEEP	105
4	PEEP	95
5	ZEEP	85
6	ZEEP	85
7	ZEEP	115
8	ZEEP	95
9	PEEP	105
10	PEEP	85

**Tabla E2:** Presiones inspiratorias máximas en cm H<sub>2</sub>O que generan neumotórax en cada grupo experimental según el orden de aleatorización

**b. Volumen corriente (VC) inspiratorio por Kg de peso que causa daño pulmonar (VCi/Kg)**

Si analizamos los VC inspiratorios que se corresponden con lesión pulmonar, vemos que para el grupo PEEP el VCI/Kg medio es de 34.5 ml/Kg, mientras que para el grupo ZEEP es de 61 ml/Kg. Pero consideramos que este análisis está sesgado, especialmente en el grupo PEEP, ya que en el momento de causar lesión pulmonar las fugas alcanzadas son elevadas y por tanto los VCI no serían reales. De este modo, para analizar el VCI/Kg real que antecede inmediatamente a la lesión pulmonar, recogemos los datos obtenidos en un escalón previo de presión a la generación de neumotórax en cada animal de experimentación.

Así el VCI/Kg medio para el **grupo PEEP** es de  $17.0 \pm 10.5$  ml/Kg y mediana 15.5 ml/Kg.

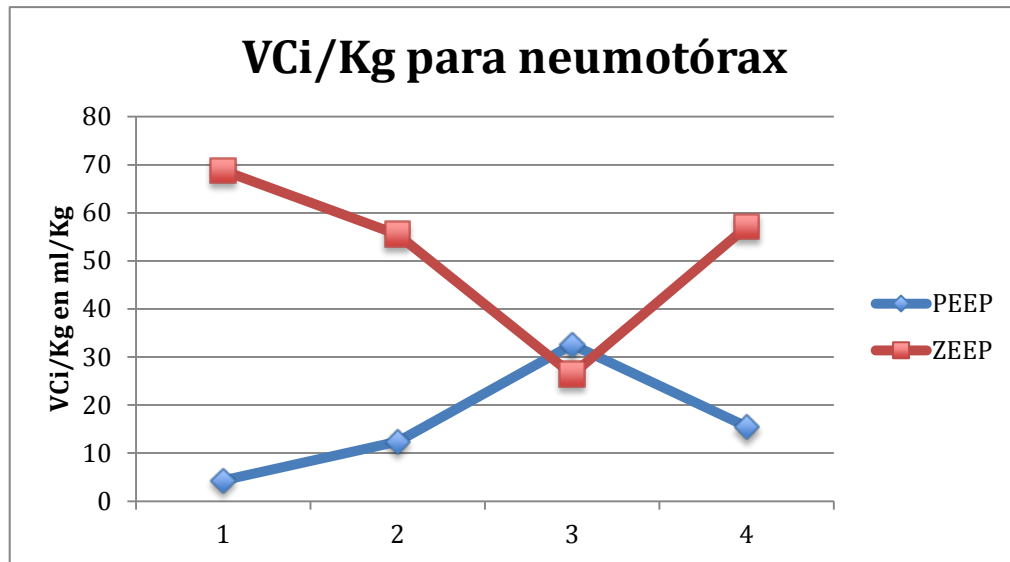
En el **grupo ZEEP** es de  $55.9 \pm 18.0$  ml/Kg y mediana de 57.1 ml/Kg.

Estos resultados alcanzaron una significación estadística de  $p=0.016$ .

Los resultados están recogidos en la tabla número E3 y en la figura número E4.

	<b>Grupo PEEP</b>	<b>Grupo ZEEP</b>
Media $\pm$ DS (ml/Kg)	$17.0 \pm 10.5$	$55.92 \pm 18.0$
Mediana (ml/Kg)	15.5	57.1

**Tabla E3:** VC/Kg que se corresponde con neumotórax ( $p=0.016$ ).



**Figura E4:** VCi /Kg en el paso inmediatamente anterior al que produce neumotórax. El eje de abscisas representa cada uno de los animales de experimentación según el grupo al que pertenezcan. En el eje de ordenadas se representa el VCi/Kg en ml/kg

## 2. REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA

Como objetivo secundario planteamos describir y analizar la repercusión hemodinámica de ambas estrategias de ventilación viendo cómo se altera la presión arterial sistólica (PAS), la diastólica (PAD), la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardiaca (FC).

Consideramos significativas variaciones  $\pm 20\%$  respecto al valor basal de partida en cada animal de experimentación. En nuestro experimento obtenemos una clara diferencia entre los grupos PEEP y ZEEP, siendo este último grupo el que presenta más cambios hemodinámicos estadísticamente significativos.

También analizamos qué presiones inspiratorias máximas se corresponden con parámetros hemodinámicos (PAS, PAD, FC) máximos a lo largo de cada uno de los experimentos, especialmente en el rango de presiones de 0 a 35 cm H<sub>2</sub>O,

debido a que es precisamente en este rango en el que se hacen la mayoría de maniobras de reclutamiento.

### a. Presión arterial sistólica:

El **grupo PEEP** comienza a reflejar una disminución en la PAS superior al 20% de la inicial cuando se alcanzan presiones inspiratorias máximas de  $62.5 \pm 16.6$  cm H<sub>2</sub>O, siendo la PIM mediana 65 cm H<sub>2</sub>O y los valores extremos 40 y 80 cm H<sub>2</sub>O respectivamente.

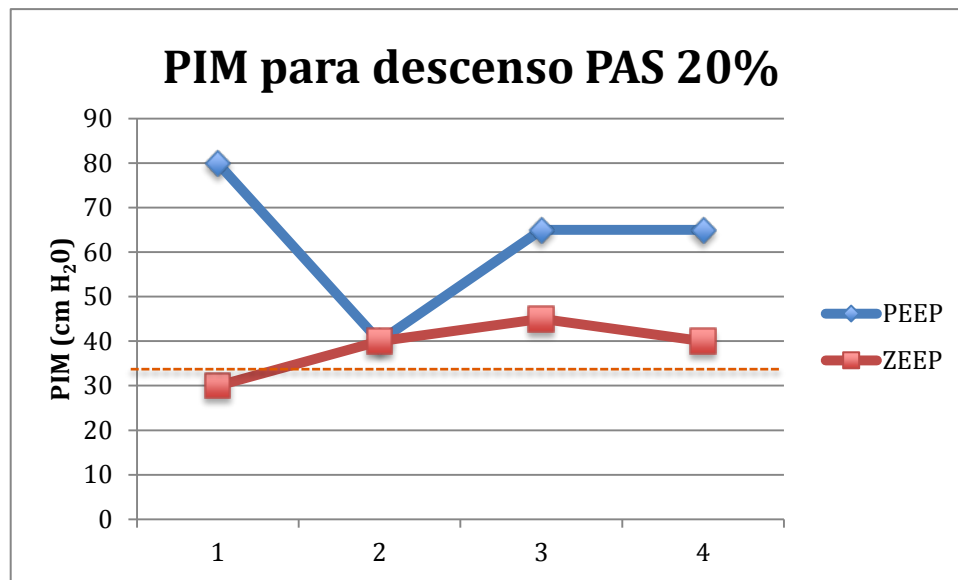
Mientras que en el **grupo ZEEP** la presión en vía área, que repercute en la PAS de una forma significativa, es de  $38.8 \pm 6.3$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 40 cm H<sub>2</sub>O y sus valores extremos 30 y 45 cm H<sub>2</sub>O cada uno.

La PIM que se corresponde con un descenso de la PAS superior al 20% del basal considerando todos los animales del estudio en conjunto es de  $50.6 \pm 17.2$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 42.5 cm H<sub>2</sub>O y extremos de 30 y 80 cm H<sub>2</sub>O respectivamente.

Estos resultados se alcanzan con un nivel de significación estadística  $p=0.037$  y se representan en la figura E5 y tabla E4.

	Grupo PEEP	Grupo ZEEP	General
Media $\pm$ DS (cm H <sub>2</sub> O)	$62.5 \pm 16.6$	$38.8 \pm 6.3$	$50.6 \pm 17.2$
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	65	40	42.5
Máximo (cm H <sub>2</sub> O)	80	45	80
Mínimo (cm H <sub>2</sub> O)	40	30	30

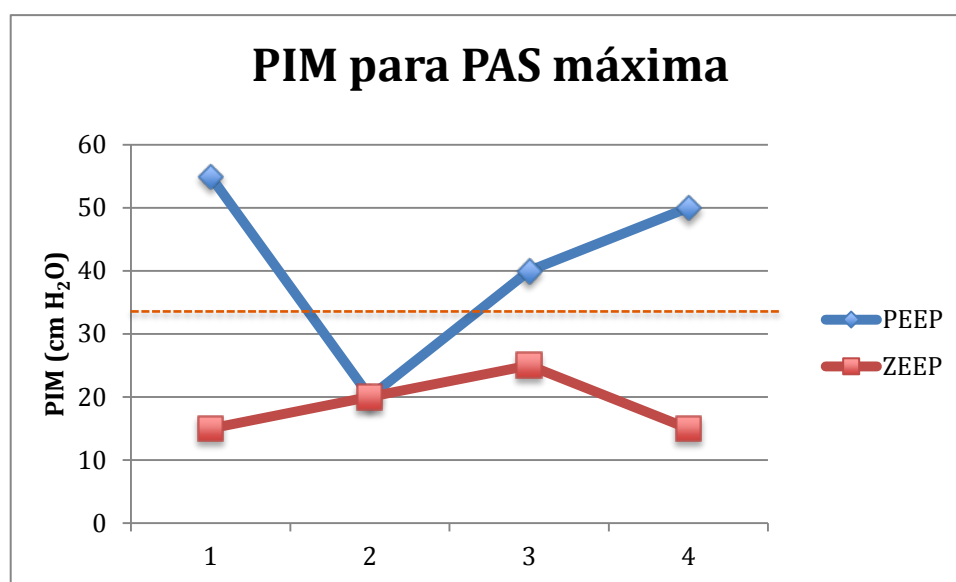
**Tabla E4:** Presiones inspiratorias máximas en cm de H<sub>2</sub>O a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial sistólica ( $p=0.037$ )



**Figura E5:** Presiones a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial sistólica. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

Si analizamos qué PIM se corresponde con el **valor de PAS máxima** alcanzado en cada animal durante el estudio, observamos que para el grupo PEEP, la PIM media es de  $41.3 \pm 15.5$  cm H<sub>2</sub>O y mediana de 45 cm H<sub>2</sub>O, mientras que para el grupo ZEEP la PIM media es de  $18.8 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O y mediana de 17.5 cm H<sub>2</sub>O con una significación estadística de  $p= 0.057$ . Estos resultados se ven representados en la figura E6 y tabla E5.





**Figura E6:** Presiones inspiratorias máximas para los que se evidencia el máximo valor de presión arterial sistólica. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación y el de ordenadas las PIM en cm H<sub>2</sub>O. La línea punteada anaranjada representa el umbral de presión inspiratoria máxima habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

Presión	Grupo PEEP	Grupo ZEEP
Media ± DS (cm H <sub>2</sub> O)	41.3 ± 15.5	18.8 ± 4.8
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	45	17.5

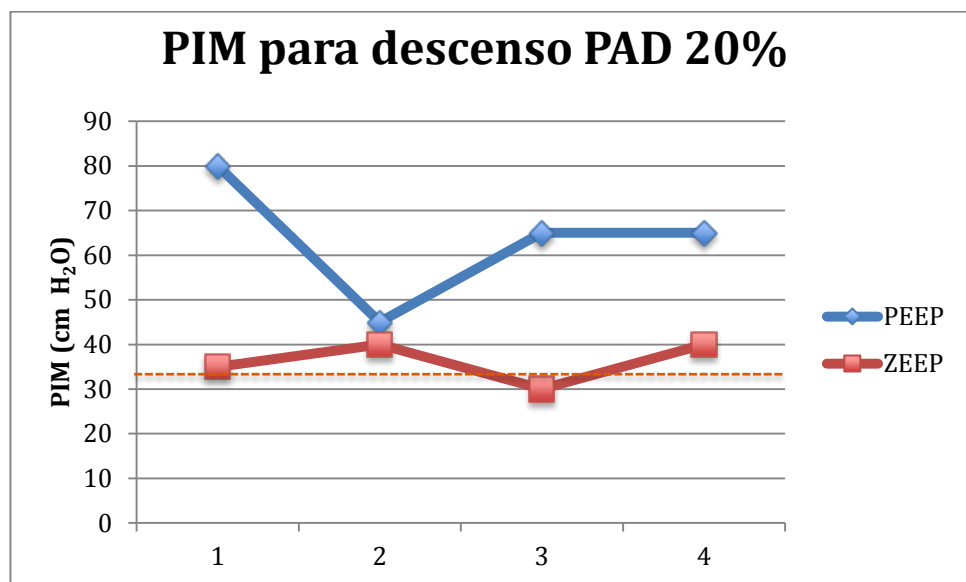
**Tabla E5:** Presiones inspiratorias máximas para los que se evidencia el máximo valor de tensión arterial sistólica (p= 0.057).

**b. Presión arterial diastólica:**

El **grupo PEEP** comienza a reflejar una disminución de la PAD superior al 20% cuando se alcanzan presiones inspiratorias máximas de  $63.8 \pm 14.4$  cm H<sub>2</sub>O, siendo la mediana de 65 cm H<sub>2</sub>O y los valores extremos 45 y 80 cm H<sub>2</sub>O.

En el **grupo ZEEP** la PIM que repercute en la PAD significativamente es de  $36.3 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 37.5 cm H<sub>2</sub>O y sus valores extremos 30 y 40 cm H<sub>2</sub>O cada uno.

Los valores medios de PIM para **ambos grupos conjuntamente** son de  $50.0 \pm 17.7$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 42.5 cm H<sub>2</sub>O y valores extremos de 30 y 80 cm H<sub>2</sub>O en cada caso. Estos resultados se alcanzan con un nivel de significación estadística  $p = 0.011$  y se representan en la figura E7 y tabla E6.



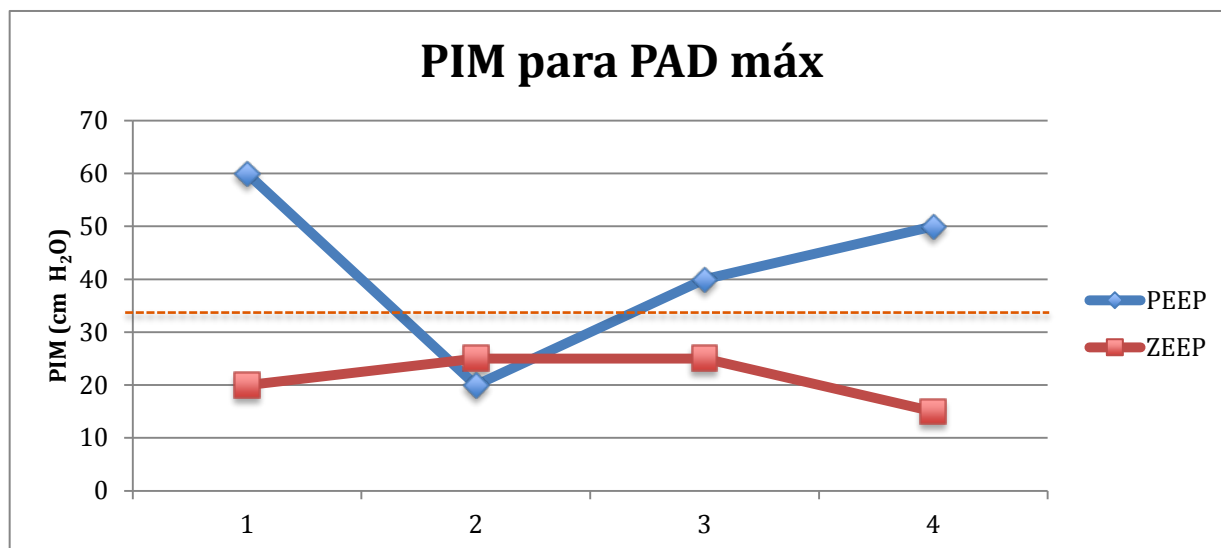
**Figura E7:** Presiones máximas inspiratorias a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial diastólica. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

## Resultados

	Grupo PEEP	Grupo ZEEP	General
Media $\pm$ DS (cm H <sub>2</sub> O)	63.8 $\pm$ 14.4	36.3 $\pm$ 4.8	50.0 $\pm$ 17.7
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	65	37.5	42.5
Máximo (cm H <sub>2</sub> O)	80	40	80
Mínimo (cm H <sub>2</sub> O)	45	30	30

**Tabla E6:** Presiones a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial diastólica ( $p=0.011$ ).

Si analizamos qué PIM se corresponde con el **valor máximo de PAD** alcanzado en cada sujeto a lo largo del experimento, describimos que para el grupo PEEP la PIM media es de  $42.5 \pm 17.1$  cm H<sub>2</sub>O y mediana 45 cmH<sub>2</sub>O; mientras que para el grupo ZEEP la PIM media es de  $21.3 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O y mediana 22.5 cm H<sub>2</sub>O con una significación estadística de  $p = 0.114$ . Estos resultados se presentan en la figura número E8 y tabla número E7.



**Figura E8:** Presiones máximas inspiratorias en las que se evidencia el valor máximo de presión arterial diastólica. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación y el de ordenadas las PIM en cm H<sub>2</sub>O. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

Presión	Grupo PEEP	Grupo ZEEP
Media ± DS (cm H <sub>2</sub> O)	42.5 ± 17.1	21.3 ± 4.8
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	45	22.5

**Tabla E7:** PIM para los que se evidencia el valor máximo de presión arterial diastólica ( $p = 0.114$ )

**c. Presión arterial media:**

El **grupo PEEP** comienza a reflejar una disminución en la PAM superior al 20% de la inicial cuando se alcanzan presiones inspiratorias máximas de  $63.8 \pm 14.4$  cm H<sub>2</sub>O, siendo la presión mediana 65 cm H<sub>2</sub>O y los valores extremos 45 y 80 cm H<sub>2</sub>O respectivamente.

## Resultados

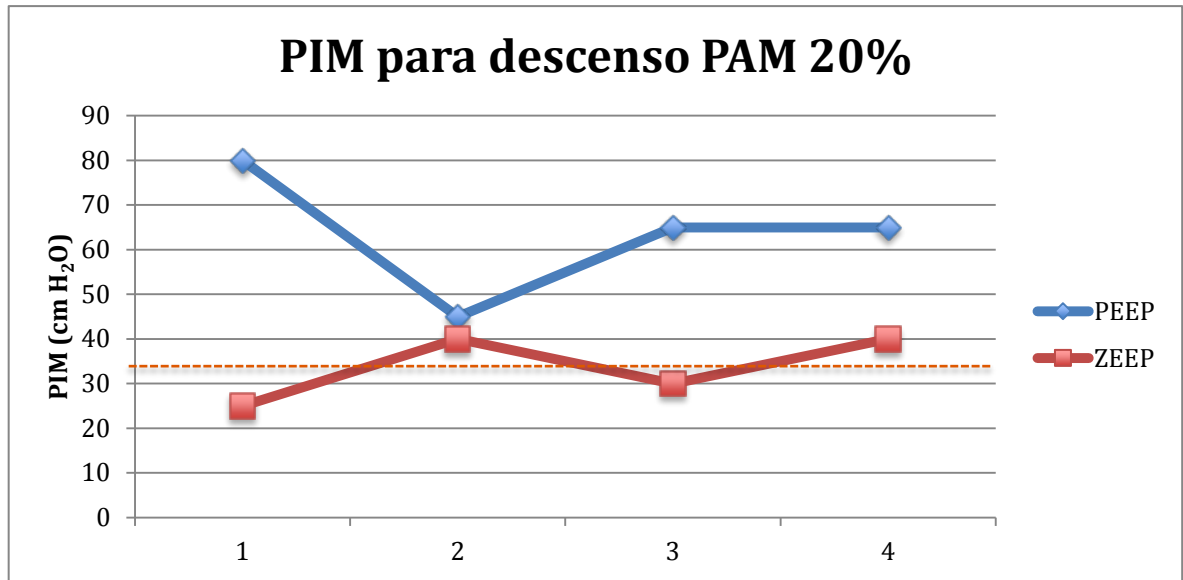
Mientras que en el **grupo ZEEP** la PIM que repercute en la PAM de una forma significativa es de  $33.8 \pm 7.5$  cmH<sub>2</sub>O, mediana de 35 cm H<sub>2</sub>O y valores extremos 25 y 40 cmH<sub>2</sub>O respectivamente.

Los valores medios de PIM que se corresponden con un descenso igual o mayor al 20% de la PAM basal, analizando **todos los animales del estudio**, son de  $48.8 \pm 18.0$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 42.5 cmH<sub>2</sub>O y extremos de 25 y 80 cm H<sub>2</sub>O respectivamente.

Estos resultados se alcanzan con un nivel de significación estadística  $p= 0.01$  y se representan en la figura número E9 y tabla E8.

Presiones	Grupo PEEP	Grupo ZEEP	General
Media $\pm$ DS (cm H <sub>2</sub> O)	$63.8 \pm 14.4$	$33.8 \pm 7.5$	$48.8 \pm 18.0$
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	65	35	42.5
Máximo (cm H <sub>2</sub> O)	80	40	80
Mínimo (cm H <sub>2</sub> O)	45	25	25

**Tabla E8:** Presiones inspiratorias máximas en cm de H<sub>2</sub>O a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial media ( $p= 0.01$ )



**Figura E9:** Presiones inspiratorias máximas a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la presión arterial media. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación y el de ordenadas las PIM en cm H<sub>2</sub>O. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

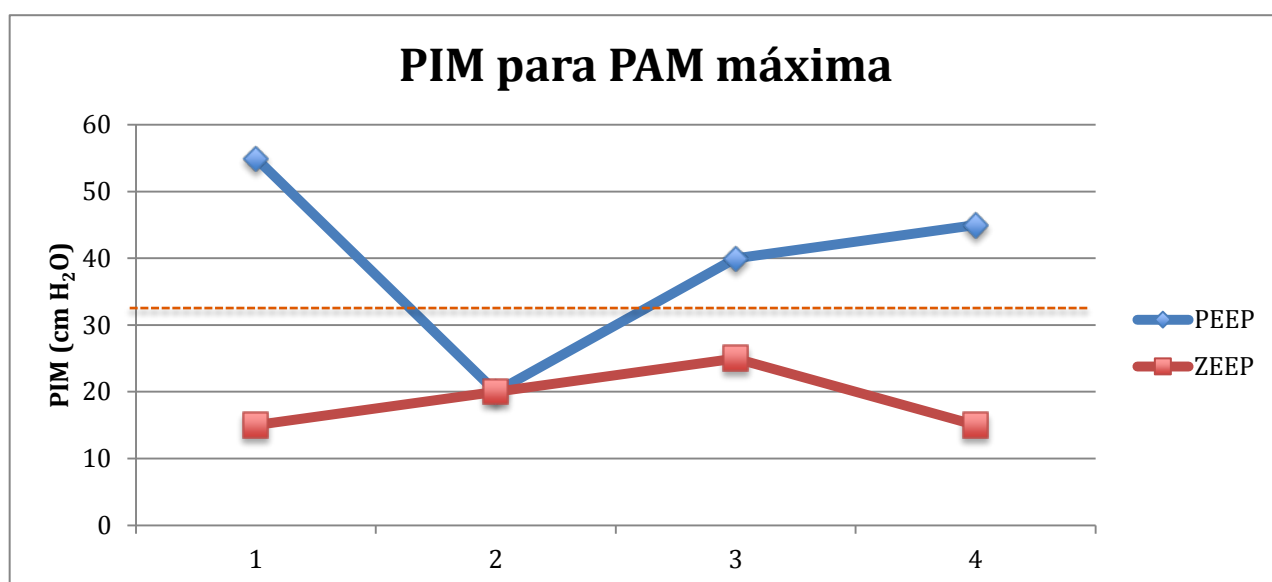
Si analizamos qué PIM se corresponde con el **valor de PAM máximo** alcanzado en cada sujeto, observamos que para el grupo PEEP la PIM media es de  $40 \pm 14.7$  cm H<sub>2</sub>O y mediana de 42.5 cm H<sub>2</sub>O, mientras que para el grupo ZEEP la PIM media es de  $18.8 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O y mediana de 17.5 cm H<sub>2</sub>O con una significación estadística de  $p = 0.03$ .

Estos resultados se ven representados en la figura E10 y tabla E9.

## Resultados

Presión	Grupo PEEP	Grupo ZEEP
Media $\pm$ DS (cm H <sub>2</sub> O)	40 $\pm$ 14.7	18.8 $\pm$ 4.8
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	42.5	17.5

**Tabla E9:** Presiones inspiratorias máximas para las que se evidencia el valor máximo de presión arterial media ( $p = 0.03$ )



**Figura E10:** Presiones inspiratorias máximas en las que se evidencia el valor máximo de presión arterial media. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación y el de ordenadas las PIM en cm H<sub>2</sub>O. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

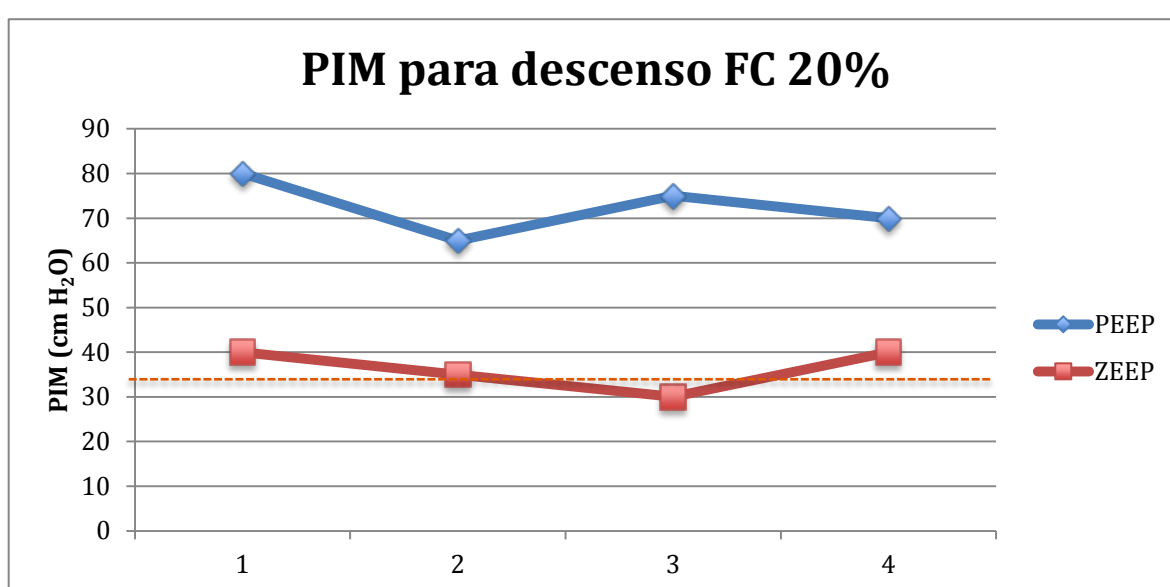
### d. Frecuencia cardiaca:

El **grupo PEEP** comienza a reflejar una disminución de la FC superior al 20% de la inicial cuando se alcanzan presiones inspiratorias máximas de  $72.5 \pm 6.5$  cmH<sub>2</sub>O, siendo la mediana 72.5 cmH<sub>2</sub>O y los valores extremos 65 y 80 cmH<sub>2</sub>O respectivamente.

## Resultados

Para el **grupo ZEEP** la presión inspiratoria máxima que repercute en la FC es de  $36.3 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O, con una mediana de 37.5 cm H<sub>2</sub>O y siendo sus valores extremos 30 y 40 cm H<sub>2</sub>O respectivamente.

Los valores medios para **ambos grupos** son de  $54.4 \pm 20.1$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 52.5 cm H<sub>2</sub>O y extremos de 30 y 80 cm H<sub>2</sub>O en cada caso. Estos resultados se alcanzan con un nivel de significación estadística  $p < 0.0001$  y se representan en la figura E11 y tabla E10.

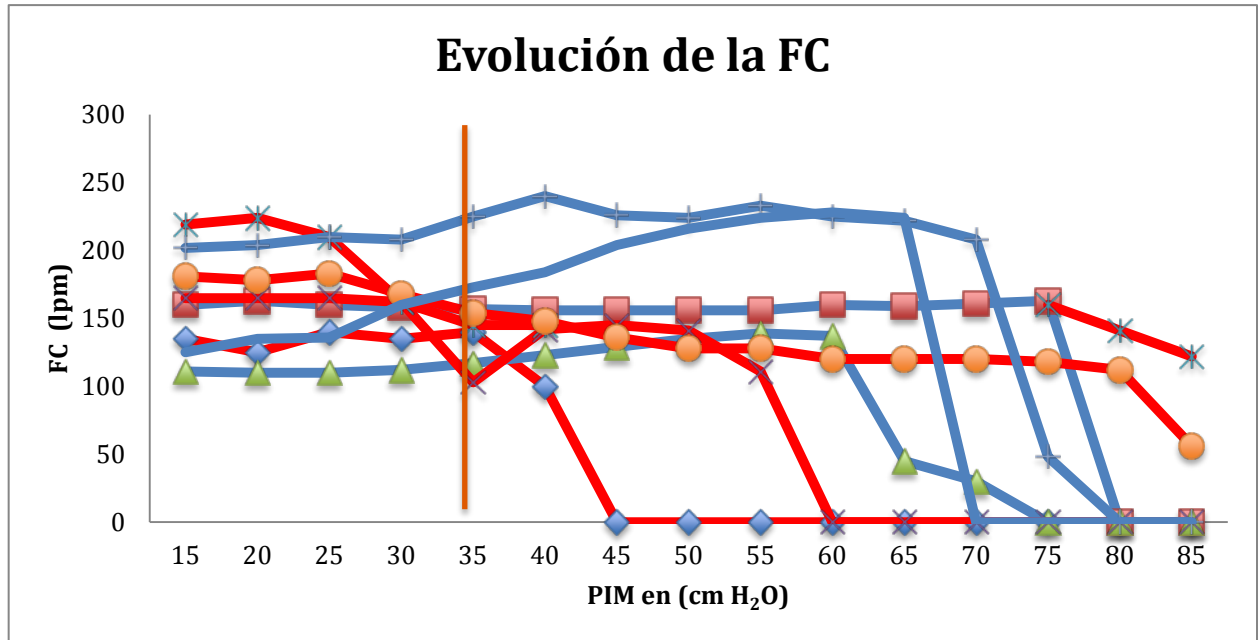


**Figura E11:** Presiones inspiratorias máximas a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial en la frecuencia cardiaca. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación y el de ordenadas las PIM en cm H<sub>2</sub>O. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

Presiones	Grupo PEEP	Grupo ZEEP	General
Media $\pm$ DS (cm H <sub>2</sub> O)	72.5 $\pm$ 6.5	36.3 $\pm$ 4.8	54.4 $\pm$ 20.1
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	72.5	37.5	52.5
Máximo (cm H <sub>2</sub> O)	80	40	80
Mínimo (cm H <sub>2</sub> O)	65	30	30

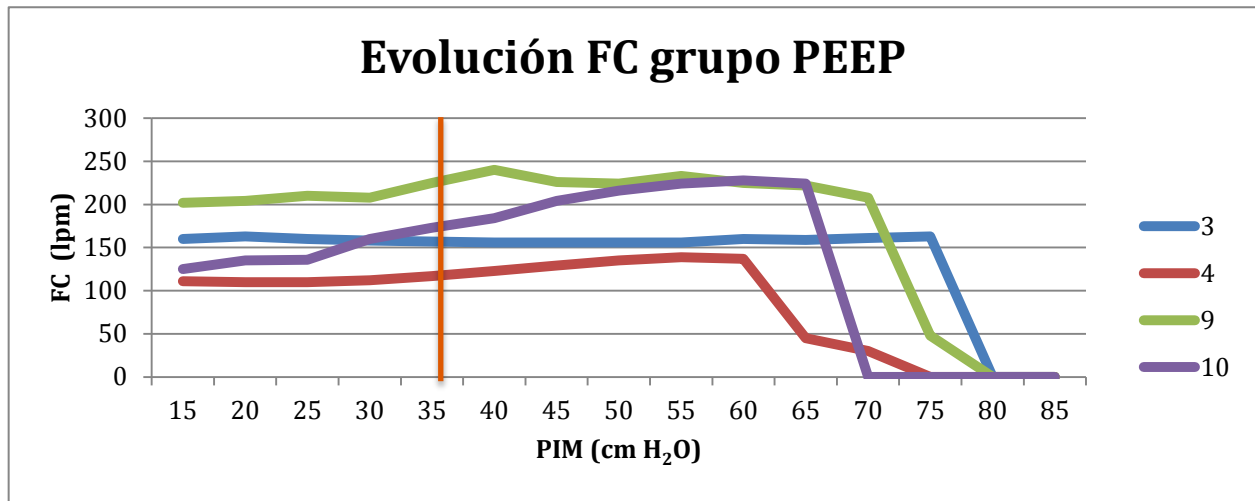
**Tabla E10:** Presiones inspiratorias máximas a las que se objetiva un descenso superior al 20% del valor inicial de la FC ( $p < 0.0001$ )



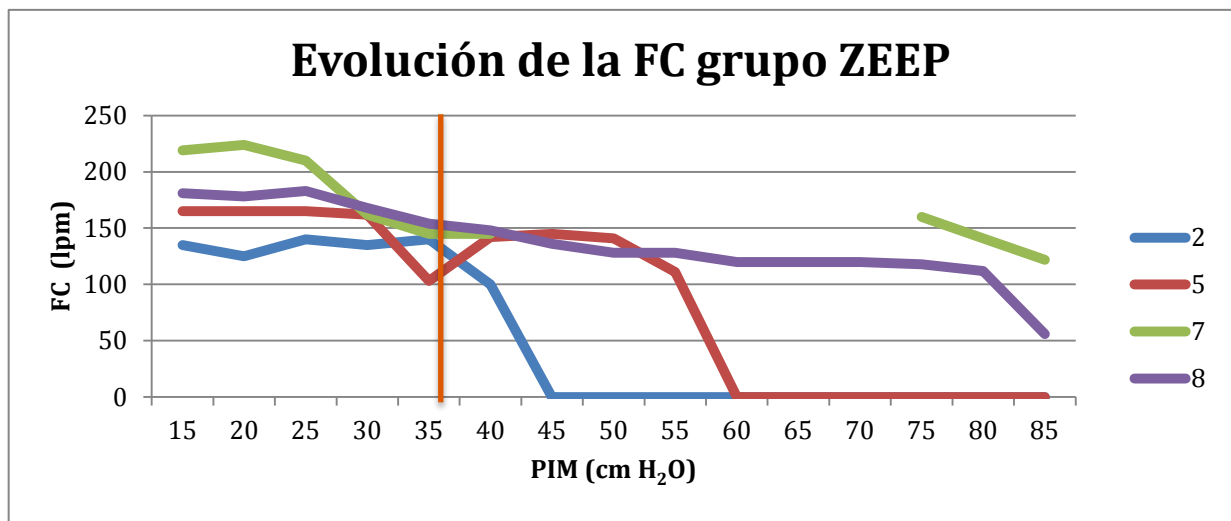


**Figura E12:** Evolución de la frecuencia cardíaca en cada uno de los animales de experimentación a lo largo del tiempo. Grupos PEEP y ZEEP representados en azul y rojo respectivamente. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación y el de ordenadas la FC en latidos por minuto. La línea vertical anaranjada representa el umbral de presión inspiratoria máxima habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos (< 35 cm H<sub>2</sub>O)

También podemos observar cierta tendencia ascendente en el valor de la FC conforme aumenta la presión inspiratoria máxima por encima de 30 cm H<sub>2</sub>O en el grupo PEEP, mientras que dicha tendencia no se aprecia en el grupo ZEEP. Estas apreciaciones se pueden observar en la gráfica E12 donde se representa la evolución conjunta de la FC a lo largo del tiempo. Dicha tendencia queda reflejada más nítidamente en las figuras E13 y E14 donde se representan de forma separada para los grupos PEEP y ZEEP respectivamente la evolución de la FC conforme aumenta la presión inspiratoria máxima.



**Figura E13:** Evolución de la frecuencia cardiaca en cada uno de los animales de experimentación del grupo PEEP a lo largo del tiempo. La línea vertical anaranjada representa el umbral de presión inspiratoria máxima habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos (< 35 cm H<sub>2</sub>O).

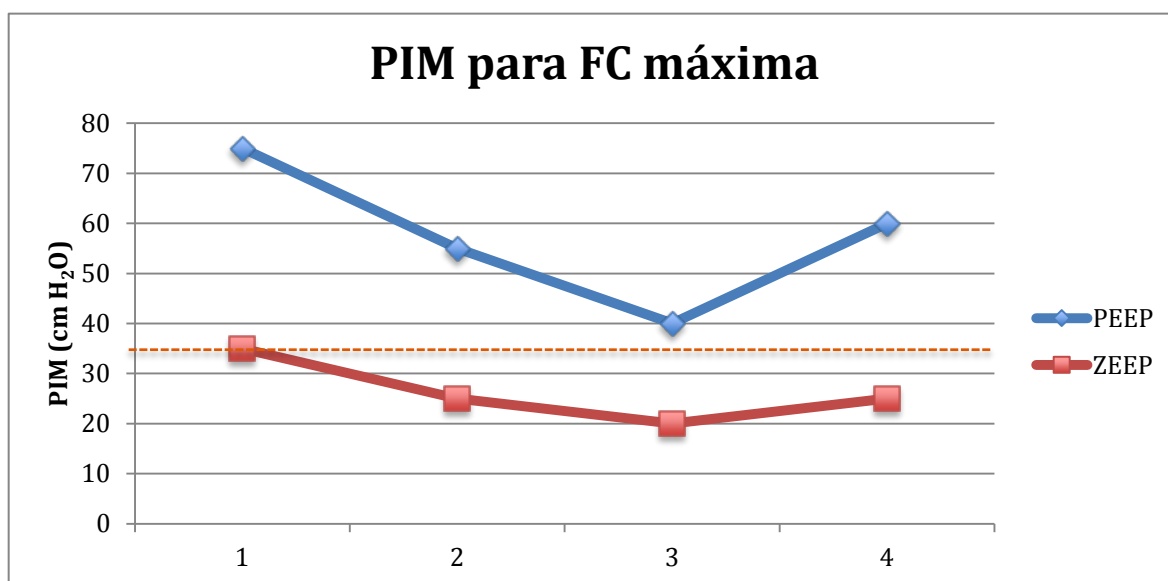


**Figura E14:** Evolución de la frecuencia cardiaca en cada uno de los animales de experimentación del grupo ZEEP a lo largo del tiempo. La línea vertical anaranjada representa el umbral de presión inspiratoria máxima habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos (< 35 cm H<sub>2</sub>O).

Para finalizar la descripción de datos referentes a la frecuencia cardiaca debemos recordar que, si bien la mayoría de los animales presentaron asistolia previa a la generación de neumotórax, algunos en dicho momento se encontraban en **disociación electromecánica** de modo que aún su ECG reflejaba alguna forma de actividad

eléctrica no transmitida en la onda de pulso arterial. Por ello algunos animales presentan un valor en la FC al finalizar el experimento.

Por otro lado, si analizamos qué presión inspiratoria máxima se corresponde con el **valor de FC máximo** alcanzado en cada sujeto, observamos que para el grupo PEEP la presión inspiratoria máxima media es de  $57.5 \pm 14.4$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 57.5 cm H<sub>2</sub>O; mientras que para el grupo ZEEP la PIM media es de  $26.3 \pm 6.3$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 25 cmH<sub>2</sub>O. Datos con una significación estadística de  $p= 0.029$ . Estos resultados se ven representados en la tabla E11 y en la figura E15.



**Figura E15:** Presiones inspiratorias máximas en las que se evidencia el valor máximo de frecuencia cardiaca para cada uno de los sujetos de cada grupo. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación y el de ordenadas las PIM en cm H<sub>2</sub>O a las que se obtiene el valor máximo de FC. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos.

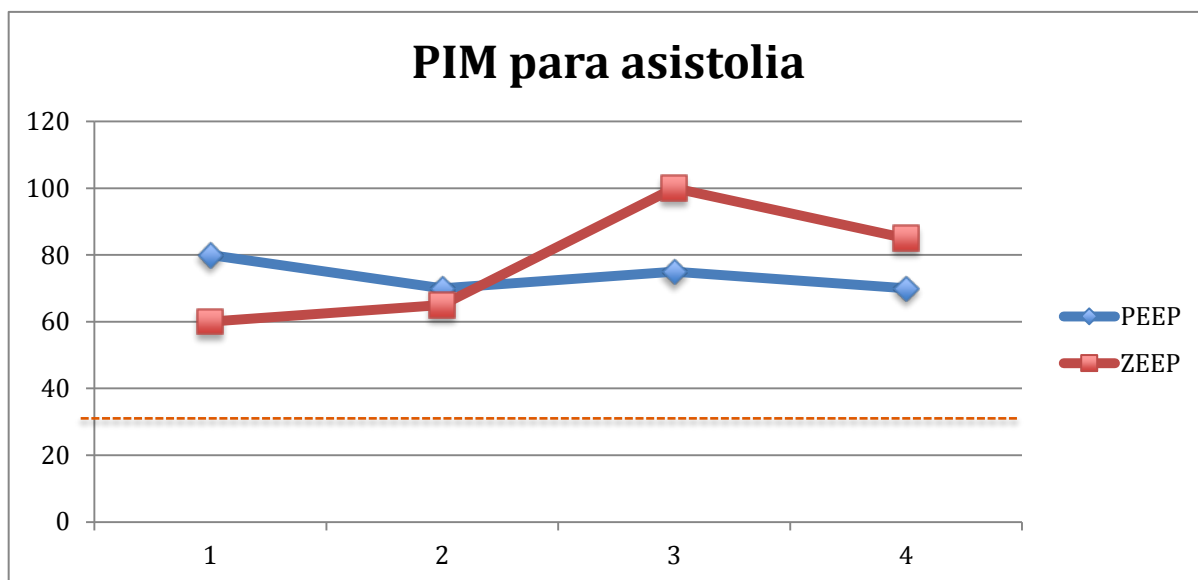
Presión	Grupo PEEP	Grupo ZEEP
<b>Media <math>\pm</math> DS (cm H<sub>2</sub>O)</b>	57.5 $\pm$ 14.4	26.3 $\pm$ 6.3
<b>Mediana (cm H<sub>2</sub>O)</b>	57.5	25.5

**Tabla E11:** Presiones inspiratorias máximas para los que se evidencia el valor de frecuencia cardiaca máximo en cada grupo ( $p= 0.029$ ).

### 3. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD

En todos los experimentos los animales entraron en asistolia cardiaca antes de que se produjese neumotórax. Definimos asistolia como la ausencia de onda arterial en la monitorización hemodinámica, independientemente de que exista o no complejos eléctricos en el ECG. En 7 de los 8 animales incluidos en el estudio hemodinámico el ECG no fue isoelectrico, ya que la disociación electromecánica cardiaca resultó ser el estado más frecuente previa a la asistolia..

En el **grupo PEEP** observamos que la presión inspiratoria máxima media que se corresponde con asistolia arterial es de  $73.8 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O, mediana de 72.5 cm H<sub>2</sub>O. Mientras que en el **grupo ZEEP** la PIM media es de  $77.5 \pm 18.5$  cm H<sub>2</sub>O, mediana 75 cm H<sub>2</sub>O. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 1.0$ ). Los resultados se expresan en la figura E16 y en la tabla E12.



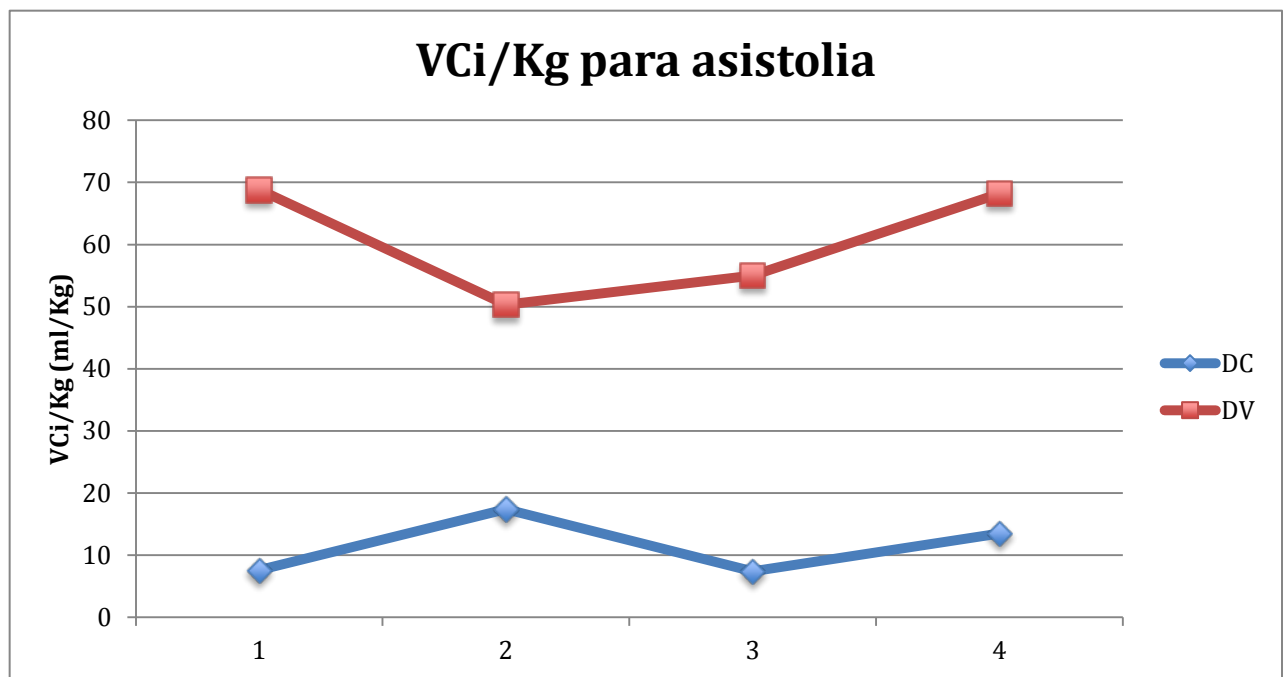
**Figura E16:** Presiones inspiratorias máximas para las que se produce disociación electromecánica. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación por grupo y el de ordenadas las PIM en cm H<sub>2</sub>O a las que se produce asistolia cardiaca. La línea punteada anaranjada representa el umbral de PIM habitualmente empleado en maniobras de reclutamiento en pulmones sanos

## Resultados

Presiones	Grupo PEEP	Grupo ZEEP
Media $\pm$ DS (cm H <sub>2</sub> O)	73.8 $\pm$ 4.8	77.5 $\pm$ 18.5
Mediana (cm H <sub>2</sub> O)	72.5	75

**Tabla E12:** Presiones inspiratorias máximas a las que se objetiva asistolia en el animal de experimentación con o sin ECG isoelectrico ( $p=1.0$ )

Los **VCi/Kg** medios que desembocaron en asistolia son respectivamente  $11.5 \pm 4.8$  ml/Kg y mediana 10.5 ml/Kg para el grupo PEEP; mientras que para el grupo ZEEP el VCi/Kg medio fue de  $60.6 \pm 9.4$  ml/Kg y mediana de 61.6 ml/Kg. Estos resultados son estadísticamente significativos ( $p = 0.029$ ) y se recogen en la figura E17 y tabla E13.



**Figura E17:** VCi / Kg para los que se produce disociación electromecánica. El eje de abscisas representa a cada uno de los animales de experimentación por grupo y el de ordenadas las PIM en cm H<sub>2</sub>O a las que se produce asistolia cardiaca

## Resultados

V <sub>CI</sub> / Kg	Grupo PEEP	Grupo ZEEP
Media $\pm$ DS (ml/Kg)	11.5 $\pm$ 4.9	60.6 $\pm$ 9.4
Mediana (ml/Kg)	10.6	61.6

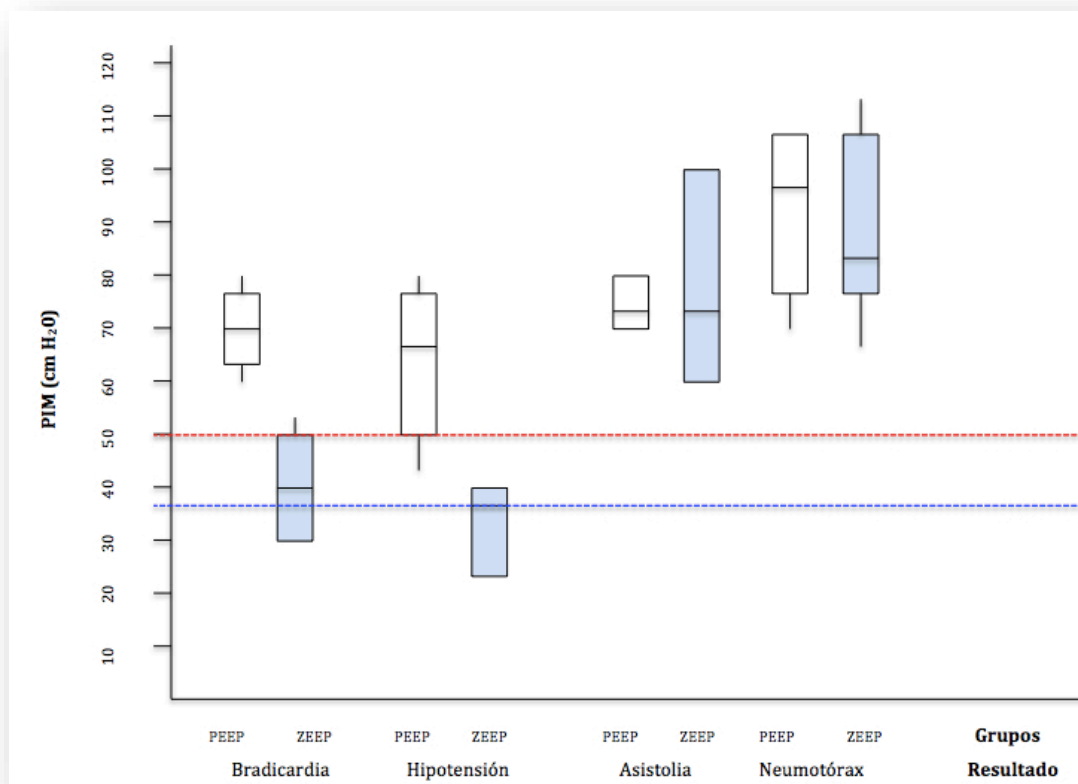
**Tabla E13:** V<sub>CI</sub>/Kg a las que se objetiva asistolia en el animal de experimentación con o sin ECG isoelectrico (p = 0.029)

A modo de síntesis concluimos el capítulo de resultados con la figura E18 en la que se representan las variables objetivo fundamentales durante el experimento - bradicardia, hipotensión, asistolia y neumotórax – y su relación con las presiones inspiratorias máximas a las que se produjeron en ambos grupos PEEP y ZEEP.

Todos los animales de experimentación en el grupo ZEEP presentaron **bradicardia** significativamente antes (p = 0.002) que los del grupo PEEP, apareciendo este evento en el grupo ZEEP dentro de un rango de PIM relativamente habitual en cuidados críticos (< 50 cm H<sub>2</sub>O).

El grupo ZEEP tuvo **hipotensión** significativamente antes que aquellos sujetos del grupo PEEP (p = 0.01) y a presiones inspiratorias máximas habituales en la práctica clínica (< 35 cm H<sub>2</sub>O).

Finalmente todos los animales del estudio sufrieron **asistolia** durante el experimento antes de que se presentara **neumotórax**. Estos dos últimos eventos ocurrieron en un rango de presiones considerablemente alejado de la práctica clínica habitual en pacientes sanos.



**Figura E18:** Box – plot

El eje de abscisas representa los cuatro resultados fundamentales estudiados durante el estudio: bradicardia, hipotensión, asistolia y neumotórax. Ambos grupos PEEP y ZEEP son comparados para cada resultado. Se definen bradicardia e hipotensión como un descenso igual o superior al 20% respecto al basal.

El eje de ordenadas representa la presión inspiratoria máxima en cm H<sub>2</sub>O.

La línea punteada azul refleja el nivel de PIM de 35 cm H<sub>2</sub>O y la línea punteada en rojo marca el nivel de PIM 50 cm H<sub>2</sub>O.

### F. DISCUSIÓN

Este estudio, realizado en un modelo animal neonatal *in vivo* de pulmón sano sometido a anestesia general, se centra en la valoración del impacto que las presiones inspiratorias ejercidas mediante ventilación mecánica tienen en la generación de neumotórax y la repercusión hemodinámica de las mismas.

#### 1. PRESIONES INSPIRATORIAS Y NEUMOTÓRAX

La elección de la presión inspiratoria óptima no es tarea sencilla. En adultos sin patología pulmonar previa sometidos a anestesia general, las presiones inspiratorias que se recomiendan alcanzar al realizar una MR son de 40 cm H<sub>2</sub>O de PIM con una PEEP de 20 cm H<sub>2</sub>O (Tusman G 2004; Tusman G 2010)<sup>137,148</sup>. En paciente pediátrico con SDRA se recomiendan similares PIM, inferiores a 45 cm H<sub>2</sub>O (Boriosi JP 2011; Cruces P 2013)<sup>260,265</sup>. En la revisión bibliográfica efectuada no se han encontrado estudios *in vivo*, ni en humanos ni en animales de experimentación, en los que se especifique un límite recomendado de presión inspiratoria máxima, por encima del cual exista claro riesgo de ocasionar neumotórax.

Para la realización de este trabajo experimental se utilizó un bloqueo neuromuscular profundo durante la anestesia para evitar contracciones diafragmáticas que produzcan picos de presión en vía aérea pulmonar que puedan interferir en las mediciones.

Respondiendo a la pregunta principal de estudio, describimos que la presión inspiratoria máxima que genera neumotórax en un modelo *in vivo* animal de pulmón neonatal sin lesión pulmonar previa es de  $90.5 \pm 15.7$  cm H<sub>2</sub>O, sin que encontremos diferencias estadísticamente significativas entre las dos estrategias de ventilación



empleadas: el grupo PEEP, con un diferencial de presión constante, presentó signos evidentes de neumotórax con una presión inspiratoria máxima media de  $92 \pm 14.8$  cm H<sub>2</sub>O), y el grupo ZEEP, con un diferencial de presión variable durante todo el experimento, con una PIM media de  $89 \pm 18.2$  cm H<sub>2</sub>O respectivamente.

Dadas las características de diseño que tuvo este estudio, no consideramos que mediante la ampliación del tamaño muestral podamos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias de ventilación a la hora de generar neumotórax.

### **a. Contextualización de los resultados en los trabajos disponibles en la literatura**

Debemos recalcar nuevamente la escasez de publicaciones disponibles en la literatura que respondan a la pregunta de con qué presión inspiratoria máxima se genera alguna de las modalidades de barotrauma.

En trabajos previos (García-Fernández J y Canfrán S 2013)<sup>255</sup> de nuestro grupo de investigación en barotrauma y daño pulmonar por ventilación mecánica, se analizó la presión inspiratoria que genera rotura alveolar en modelo animal *ex vivo* de pulmón sano, describiéndose resultados ligeramente diferentes que merecen ser comentados.

Dicho trabajo fue realizado en pulmones de conejos de características similares a nuestros animales de experimentación (14 conejos hembra New Zealand de 2.5 a 3.0 Kg sacrificados y posteriormente expuestos sus pulmones mediante toracotomía), siendo sometidos a VM bajo presión atmosférica directa, sin protección de la caja torácica, con dos estrategias distintas de ventilación: grupo PEEP 20, en el que se mantiene constante el diferencial de presiones de 15 cm H<sub>2</sub>O hasta una PIM de 35 cm H<sub>2</sub>O, y el grupo PEEP 50, que mantiene constante el diferencial de presiones hasta 65

cm H<sub>2</sub>O de PIM. En este estudio *ex vivo* donde la protección de la caja torácica es nula y el gradiente de presión transpulmonar es máximo, los autores describieron unas presiones inspiratorias máximas de rotura de  $56.7 \pm 5.2$  cm H<sub>2</sub>O para el grupo PEEP 20, que ofreció mayor tiempo de ventilación mecánica con un *delta* de presión variable. Mientras que el grupo PEEP 50 tuvo unas PIM de ruptura de  $65.7 \pm 3.4$  cm H<sub>2</sub>O, y menor tiempo de ventilación mecánica con diferencial variable. Estos resultados alcanzaron una significación estadística  $p = 0.003$ .

Los resultados *ex vivo* de García-Fernández J y Canfrán S contrastan con los obtenidos en nuestro experimento *a priori*, si bien el diseño de ambos estudios no es idéntico y las comparaciones deben tomarse con precaución.

### i) Gradiente de presión transpulmonar

En nuestro trabajo comprobamos que las presiones inspiratorias que generan neumotórax son mayores, dato que ya sugirieron los autores en sus conclusiones, siendo además estas PIM de neumotórax independientes de la estrategia de ventilación adoptada. Estos autores describen, a la luz de sus resultados, que los determinantes fundamentales del mecanismo de generación de barotrauma son la PIM alcanzada y el diferencial de presión empleado. Mientras que en nuestro estudio sólo comprobamos la PIM como factor independiente que cause neumotórax.

Tradicionalmente se ha dado poco valor al papel que en el RN supone la pared torácica como mecanismo protector en VM frente al barotrauma. Se ha argumentado que la caja torácica de los recién nacidos no confiere la misma protección que la de los adultos y que el gradiente de presión transpulmonar, verdadero determinante de la generación de barotrauma, es mucho mayor en neonatos que en adultos. Esto ha hecho que entre los clínicos exista un recelo, o

quizá excesivo respeto, a emplear maniobras de reclutamiento en pediatría. Si bien estamos de acuerdo en que el papel protector de la caja torácica de los RN es menor que la de los adultos debido a su histología y anatomía más cartilaginosa y menos osificada, después de analizar los resultados de estos dos experimentos, con y sin protección de la caja torácica, parece sensato resaltar el papel protector de la caja torácica a la hora de reducir el gradiente de presión transpulmonar y por ende el riesgo de generación de barotrauma. Tras estos dos estudios deberíamos tener presente pues que dicho papel protector, incluso en el recién nacido, merece ser tendido en cuenta.

Hay que remontarse hasta mitad del siglo pasado para encontrar el trabajo de Malhotra and Wright que publicaron en 1961 en *Journal of Pathology and Bacteriology* (Malhotra MS 1961)<sup>261</sup>. Estos autores describen en cadáveres adultos recientes sin enfriar que las presiones inspiratorias que producen barotrauma en forma de neumotórax varían dramáticamente en función de si el tórax se encuentra libre o firmemente sujeto por un sistema de compresión externo. De nuevo comprobamos el papel decisivo del gradiente de presión transpulmonar como verdadero determinante de barotrauma. Cuando permitían que el cadáver fuese ventilado sin compresión externa sobreañadida, la presiones inspiratorias máximas que producían neumotórax variaban entre 73 y 80 mm Hg (99.3 y 108.8 cm H<sub>2</sub>O), y cuando el tórax estaba comprimido externamente llegaban a variar entre 133 y 190 mm Hg (180.8 y 258.3 cm H<sub>2</sub>O). Este estudio realizado en adultos ofrece resultados bastante similares en las presiones que generan neumotórax a los obtenidos en nuestro experimento mediante modelo *in vivo* de RN (presión de ruptura de  $90.5 \pm 15.7$  cm H<sub>2</sub>O) a pesar de las evidentes diferencias poblacionales de estudio,

condiciones iniciales de los mismos, edad, etc. Sus hallazgos refuerzan asimismo la teoría de que para que se produzca barotrauma en un pulmón sano, el factor fundamental determinante es la presión transpulmonar, como se demuestra en el caso de los cadáveres cuyas presiones de ruptura pulmonar se elevan drásticamente cuando el tórax se veía externamente comprimido y por tanto decrecía la presión transpulmonar.

### ii) Relevancia del diferencial de presión

A diferencia del trabajo antes mencionado de García Fernández (García-Fernández J 2013)<sup>255</sup> donde sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las presiones que generan neumotórax según se emplease una estrategia ventilatoria con DP conservado (PEEP 50) o variable (PEEP 20), en nuestro estudio no se constataron dichas diferencias. Si bien los protocolos ventilatorios no fueron idénticos y las comparaciones han de realizarse con cierta cautela, podemos resaltar que el primer estudio se hizo con animales con tórax abierto donde la presión pleural fue siempre nula y las PIM ejercidas equivalentes a la presión transpulmonar. Mientras que en este estudio con tórax cerrado la presión pleural, aunque no fue medida, fue forzosamente positiva, hecho que concuerda con que las PIM generadoras de neumotórax sean aproximadamente 30 cm H<sub>2</sub>O mayores a las del estudio con tórax abierto. En nuestro estudio las PIM generadoras de neumotórax están en torno a 90 cm H<sub>2</sub>O, es decir, en un rango de presiones donde ninguna máquina de anestesia disponible actualmente pueda garantizar un diferencial de presiones <15 cm H<sub>2</sub>O. Esto hace que ambos grupos en nuestro estudio fuesen ventilados con un DP variable en el momento de producirse el neumotórax, de tal forma que aunque nuestros resultados no encuentran diferencias significativas en la

estrategia ventilatoria empleada, no podemos descartar que de haberse mantenido un DP constante  $< 15$  cm H<sub>2</sub>O durante todo el experimento, como en el estudio con tórax abierto, sí se hubiesen constatado dichas diferencias.

### iii) Momento de producción del neumotórax

Otra diferencia encontrada respecto al estudio inicialmente comentado en conejos RN es que el daño pulmonar se observó fundamentalmente en las primeras 3 – 4 insuflaciones y no al final de cada escalón de presión, de un minuto de duración. Se sugería que, si bien dicha duración podría ser insuficiente, el proceso de barotrauma podría ser un mecanismo precoz, y presiones mantenidas podrían ser más seguras que incrementos de presión en períodos cortos de tiempo.

En nuestro estudio, donde los escalones admitidos de presión eran de 2 minutos de duración, observamos igualmente que la rotura alveolar se producía preferentemente al principio del escalón de presión, pero en un número considerable de sujetos la ruptura se identificó al final del tiempo concedido. Por ello pensamos que el mecanismo de rotura está participado tanto por una presión inspiratoria máxima suficiente como por un tiempo mínimo necesario. De esta forma, parece haber consenso para que las maniobras de reclutamiento se realicen siempre de una forma paulatina y escalonada. Además cambios bruscos de presión inspiratoria tienen una mayor repercusión hemodinámica (Tusman G 1999; Amato MB 1995)<sup>135,199</sup> especialmente en el gasto cardiaco (Odenstedt H 2005)<sup>174</sup> que aquellas que se hacen paulatinamente, independientemente de la modalidad de MR que se haya escogido.

### b. Otras variables estudiadas: V<sub>CI</sub>/Kg

Si analizamos el VC inspiratorio por Kg que genera neumotórax vemos que debido a las altas fugas que se producen una vez establecido el neumotórax, especialmente en el grupo PEEP, que presenta fugas continuas en inspiración y espiración, los valores obtenidos están sesgados. Por eso analizamos el V<sub>CI</sub>/Kg del escalón previo al que se produce daño pulmonar.

Aquí sí encontramos diferencias significativas entre las dos ramas estudiadas. En el grupo PEEP el V<sub>CI</sub>/Kg previo a neumotórax es de 17 ml/Kg de media mientras que en el grupo ZEEP es de 56 ml/Kg. Este resultado es poco relevante pues parece lógico que ante niveles elevados de PEEP el VC inspiratorio sea menor que en un pulmón con ZEEP para igual PIM, si bien pueden servirnos de referencia como valores peligrosos en cada estrategia ventilatoria para nuestra práctica diaria. En cualquier caso existe una importante evidencia en la literatura médica actual que propugna que los V<sub>CI</sub>, dentro de las estrategias de ventilación de protección pulmonar, deben de ser muy inferiores a los referidos en esta sección, siendo el debate en la actualidad si deben variar entre 6 y 8 ml/Kg en cuidados críticos. No obstante debemos comentar la posibilidad de que, con V<sub>CI</sub>/Kg tan elevados en el grupo ZEEP, hubiese cierto grado de *autoPEEP* cuando se alcanzaron niveles elevados de PIM, y por tanto la PEEP real no fuese cero. Este hecho puede ser un motivo más de por qué no encontramos diferencias significativas en la PIM que genera neumotórax entre ambos grupos ventilatorios.

Como corolario debemos resaltar que los determinantes fundamentales de neumotórax con **tórax abierto** en pulmón sano son la presión inspiratoria máxima alcanzada y el diferencial de presión empleado, siendo el resultado probablemente

tiempo independiente; mientras que con **tórax cerrado** *in vivo* los factores responsables son la PIM alcanzada, con probablemente participación del tiempo durante el que es aplicada dicha presión inspiratoria, sin que el diferencial de presión usado parezca jugar un papel significativo.

De relevancia resulta también el papel ya conocido del gradiente de presión transpulmonar por lo que, aunque ya sabíamos que era considerable en los pacientes adultos, no debe ser despreciado el valor protector que desempeña la caja torácica en los pacientes pediátricos, incluso en los RN.

El producto presión - tiempo no está estudiado adecuadamente. Hacen falta estudios que apliquen las PIM descritas como seguras y comprobar si dando tiempos más largos de exposición a dichas presiones se acaba produciendo barotrauma en alguna de sus formas: neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo, etc. Futuros trabajos específicamente diseñados para optimizar el producto presión – tiempo mediante el empleo de la ventilación con liberación de presión APRV (*Airway pressure release ventilation*) (Roy S 2013)<sup>272</sup> pueden aportar datos interesantes en la determinación de las presiones óptimas de ventilación tanto durante una MR como en la forma de ventilar un SDRA.

Los tres estudios disponibles confirman que las presiones inspiratorias máximas que generan neumotórax están en cualquier caso muy por encima de las presiones que se suelen alcanzar en las maniobras de reclutamiento de pulmón sano en el RN (30 a 40 cm H<sub>2</sub>O). De este modo, desde el punto de vista estrictamente pulmonar, y a la luz de los resultados de estos tres estudios comentados, la probabilidad de causar neumotórax durante una maniobra de reclutamiento a un RN con pulmón sano es escasa y los beneficios de ésta probablemente compensen el

riesgo de generar daño pulmonar (García-Fernández J 2013, González-Pizarro P 2016, Malhotra MS 1961)<sup>255,256,261</sup>.

También resultaría muy provechoso para futuros estudios analizar macroscópica y microscópicamente los pulmones en cada grupo para comprobar si los daños son equiparables en ambas ramas de estudio, tanto morfológica como histológicamente y describir con detalle la repercusión ultraestructural del barotrauma en ventilación mecánica.



### 2. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Existe disparidad de criterios entre los autores al valorar si las MR producen o no inestabilidad hemodinámica (Ambrisko TD 2011; Tusman G 2010; Unzueta C 2012)<sup>262,148,263</sup>. Aunque se ha descrito algún estudio en el que no hay evidencia de inestabilidad en los pacientes a los que se le aplicaron MR (Böhm SH 2009)<sup>264</sup>, numerosos trabajos han evidenciado que la MR puede producir bajo gasto cardiaco e hipotensión arterial. La mayoría de ellos se han realizado en pacientes adultos que estaban con soporte vasoactivo (Magnusson L 2003; Tusman G 2004)<sup>93,137</sup>, SDRA (Gernoth C 2009)<sup>251</sup>, algunos en pacientes pediátricos (Cruces P 2013)<sup>265</sup> o en modelos animales (Mariani GL 2011; Ambrisko TD 2011; García-Fernández J 2013; Yang Y 2014)<sup>249,262,255,266</sup>. En un meta-análisis con más de 800 pacientes con LPA se concluye que, si bien la mayoría de los pacientes sufren alguna forma de deterioro hemodinámico durante las MR, siendo la hipotensión y la desaturación los fenómenos más frecuentes, estos son transitorios, y menos del 1% de los pacientes tuvieron que cesar prematuramente la MR iniciada (Fan E 2008)<sup>273</sup>.

En nuestro estudio, como se ha comentado anteriormente, antes del inicio del protocolo ventilatorio, se administró a los sujetos 10 ml/kg de solución Ringer Lactato IV para evitar una situación de baja precarga cardiaca. En este trabajo se estudia la FC, la PAS, la PAM y la PAD para valorar la repercusión del aumento de la PIM sobre la situación hemodinámica.

#### **a. Impacto hemodinámico**

Aunque nuestro estudio no fue diseñado originalmente para evaluar el impacto hemodinámico de las altas presiones inspiratorias que producen neumotórax, encontramos datos interesantes que merecen ser comentados.

Probablemente las dos principales preocupaciones que cualquier clínico tiene en mente a la hora de realizar una MR son el riesgo de barotrauma y la posibilidad de desencadenar grave deterioro hemodinámico. El grupo ZEEP tuvo mayor impacto hemodinámico que la estrategia ventilatoria basada en un diferencial de presiones constante, grupo PEEP. La hipotensión aparece significativamente antes en el grupo ZEEP con una disminución del 20% del valor basal en PAM, PAS y PAD en el rango de presiones de 35 - 40 cm H<sub>2</sub>O, mientras que las presiones inspiratorias máximas del grupo PEEP asociadas con hipotensión comienzan en 60 cm H<sub>2</sub>O / PEEP 45 cm H<sub>2</sub>O. Por lo tanto, fue seguro para el grupo PEEP alcanzar PIM de hasta 50 cm H<sub>2</sub>O, tanto en términos de riesgo para el desarrollo de neumotórax como de repercusión hemodinámica, resaltando la importancia de mantener un DP fijo de  $\leq 15$  cm H<sub>2</sub>O al realizar una MR (Amato MB 2015)<sup>197</sup>.

La frecuencia cardiaca mostró la mayor resistencia a las altas presiones inspiratorias ejercidas de entre todas las variables hemodinámicas analizadas: el grupo ZEEP presentó bradicardia significativamente antes en el proceso, con presiones inspiratorias máximas de 40 cm H<sub>2</sub>O, mientras que el grupo PEEP mostró bradicardia a 70 cm H<sub>2</sub>O / PEEP 50 cm H<sub>2</sub>O. La aparición de bradicardia, a veces muy intensa, en la población pediátrica es un efecto secundario bien conocido de la maniobra de reclutamiento basada en la aplicación de una CPAP brusca y sostenida de 40 cm H<sub>2</sub>O y su uso hoy en día está fuertemente desaconsejado (Hedenstierna G 2010)<sup>267</sup>. Como ocurre en esta forma de MR y en el grupo ventilatorio ZEEP, el VD no tiene margen de adaptación ante la aplicación súbita presiones elevadas ( $> 40$  cm H<sub>2</sub>O), mientras que el grupo PEEP recibe PIM superiores a 40 cm H<sub>2</sub>O de manera progresiva.

Pero probablemente la pregunta más relevante a cerca de los hallazgos hemodinámicos encontrados en nuestro estudio sea por qué se produce una profunda repercusión circulatoria previa a la aparición de neumotórax, y por qué ésta fue más prominente en el grupo ZEEP. El descenso del gasto cardiaco, en ventilación mecánica con presiones inspiratorias positivas, se produce por un descenso del retorno venoso o por un aumento de la postcarga del ventrículo derecho. El aumento de la postcarga del VD está causado fundamentalmente por sobredistensión alveolar, que a su vez provoca un aumento de la resistencia vascular pulmonar en el contexto de una compresión capilar alveolar. La mayor tolerancia de los animales de experimentación a la estrategia ventilatoria con PEEP, respecto a la que no la proporcionaba, se puede explicar debido a las diferencias en el diferencial de presiones. Como nos comentan Bhalla y Khemani en su editorial de *Respiratory Care* (Bhalla A 2016)<sup>257</sup>, más que el papel que el descenso del retorno venoso pueda jugar en la disminución del GC, y que además intentamos amortiguar proporcionando una carga de volumen con cristaloides de 10 ml/kg previo al inicio del experimento, es la colosal diferencia en el diferencial de presiones empleado en ambos grupos el que parece puede afectar la postcarga del VD de forma más relevante. Aunque una gran presión intratorácica debida a una elevada PIM compromete la perfusión pulmonar, este hecho afecta por igual a ambos grupos experimentales. Mientras que el grupo ZEEP, con mayor DP, resultó en VC mucho más elevados. Este hecho contribuye a una mayor sobredistensión alveolar en el grupo con DP variable, mayor compromiso del flujo sanguíneo capilar pulmonar, mayor aumento de las resistencias vasculares pulmonares y por último aumento de la postcarga de VD y mayor descenso del GC. Es más, estos autores defienden que el papel que hubiese podido jugar un descenso del retorno venoso es de escasa

relevancia ya que, asumiendo una menor presión media en vía aérea para el grupo ZEEP, el retorno venoso debería ser en cualquier caso ligeramente mayor en este grupo (Bhalla A 2016)<sup>257</sup>.

Siguiendo esta línea argumental, parece que es ciertamente la diferencia en el diferencial de presiones, y no tanto el papel del retorno venoso, el que parece jugar un papel preponderante en la mayor repercusión hemodinámica descrita en el grupo ZEEP. Estos hallazgos concuerdan con la evidencia existente en la literatura recalcando la importancia de los DP en la función del ventrículo derecho (Iannuzzi M 2010; Vieillard – Baron A 2003)<sup>268,269</sup>.

El posible papel que la *autoPEEP* pudiera ejercer en el grupo ZEEP respecto a la mayor repercusión hemodinámica de este grupo, teniendo en cuenta los elevados VCI/kg descritos, no puede ser descartado ya que no procedimos a la medición de la misma de forma objetiva, si bien analizando las curvas del respirador de forma cualitativa no hemos encontrado niveles de *autoPEEP* llamativos en este grupo por debajo de PIM 55 cm H<sub>2</sub>O. De tal forma que la repercusión hemodinámica descrita parece ser, con mínimo en parte, independiente de la PEEP intrínseca generada.

Por lo tanto encontramos que la hipotensión y bradicardia, cuando no se conserva un DP <15 cm H<sub>2</sub>O, son efectos secundarios importantes de la presión inspiratoria máxima, es más, dichos efectos deletéreos ocurrieron antes que el neumotórax en nuestro experimento, y lo que es más importante, dentro de un rango de presiones habitual para la práctica clínica.

Por otra parte, todos los sujetos sufrieron asistolia durante nuestros experimentos antes que apareciese neumotórax. Este hecho subraya la relevancia del impacto hemodinámico de las altas presiones inspiratorias en la población neonatal y debe hacer pensar al clínico en la repercusión hemodinámica y la posibilidad de

riesgo de muerte incluso en un rango de presiones inferiores a las que producen neumotórax.

### **b. Valores máximos**

En cuanto a los valores máximos de PAM alcanzados durante el estudio, en el grupo de PEEP estos se obtuvieron por encima de 35 cm H<sub>2</sub>O, objetivo habitual de PIM durante una MR en pulmón sano, mientras que la estrategia ZEEP alcanzó valores máximos de PAM en el rango de 20 cm H<sub>2</sub>O de PIM para inmediatamente después presentar hipotensión. Estos resultados vuelven a recalcar la relevancia que un DP fijo <15 cm H<sub>2</sub>O puede jugar en la hemodinámica de las maniobras de reclutamiento durante su fase ascendente.

Los animales pertenecientes al grupo PEEP mostraron una tendencia paulatina hacia la taquicardia durante el experimento alcanzando valores más altos de frecuencia cardíaca a niveles de presión inspiratoria máxima de 45 cm H<sub>2</sub>O / PEEP 30 cm H<sub>2</sub>O. Este fenómeno pudo ser debido a una estimulación simpaticomimética en el contexto de incremento gradual de presiones inspiratorias (Hedenstierna G 2002)<sup>270</sup>.

El análisis de la evolución de la FC en cada rama del experimento es claramente significativo, tanto respecto a las presiones inspiratorias máximas que se corresponden con los valores máximos de FC durante el experimento, como a las que producen disminuciones superiores al 20% respecto al valor basal. El grupo que asegura un diferencial de presión constante alcanza máximos de FC con presiones inspiratorias máximas de 57 cm H<sub>2</sub>O para decaer un 20% o más con una PIM de 72 cm H<sub>2</sub>O. Según estos datos, la estrategia PEEP resulta hemodinámicamente más

estable y muestra además un aumento de la FC en el rango de presiones empleadas habitualmente en las MR.

Estos resultados van a favor de los profesionales que propugnan las maniobras de reclutamiento pulmonar progresivas mediante pasos escalonados de PEEP incremental manteniendo un diferencial de presión de 15 cm H<sub>2</sub>O, como ya comentamos anteriormente al principio de esta discusión. De hecho, el empleo de estas MR de forma paulatina, parecen ofrecer ventajas desde el punto de vista pulmonar como desde el punto de vista hemodinámico.

Además, si durante una maniobra de reclutamiento realizada de la manera antes descrita, observamos que el paciente comienza con bradicardia, deberemos interpretar este signo como alerta de importante inestabilidad hemodinámica, hacernos replantear la necesidad de dicha maniobra y su cese inmediato, así como descartar que el paciente se encuentre hipovolémico como primera causa de dicha inestabilidad.

Otra observación importante a tomar en consideración, especialmente para los anestesiólogos que no se dediquen de forma habitual a la pediatría, radica en que las maniobras de reclutamiento basadas en la aplicación de una presión continua de 40 cm H<sub>2</sub>O durante un tiempo variable (desde 8 s hasta 40 s en adultos) son claramente nocivas desde el punto de vista hemodinámico, pudiendo desembocar en parada cardíaca y muerte. Si observamos los datos del grupo ZEEP, la FC máxima se obtiene con presiones de 26 cm H<sub>2</sub>O, prácticamente la mitad de la PIM empleada en dicha maniobra de reclutamiento, y con PIM de 36 cm H<sub>2</sub>O se aprecia igualmente, de forma estadísticamente significativa, un descenso de un 20% en la FC respecto a los valores basales. Estos resultados también son aplicables para la PAS (máximos con PIM de 19 cm H<sub>2</sub>O y descensos mayores al 20% con PIM de 39 cm H<sub>2</sub>O) y la PAD

(máximos con PIM de 21 cm H<sub>2</sub>O y descensos mayores al 20% con PIM de 36 cm H<sub>2</sub>O).

Por todo ello recomendamos a raíz de este estudio y tras revisar la literatura del impacto hemodinámico durante MR, maniobras progresivas con un diferencial de presión constante fijado en 15 cm H<sub>2</sub>O hasta una PIM de 35 – 40 cm H<sub>2</sub>O. Si el pulmón es patológico y hace falta incrementar dichas presiones máximas, continuar la maniobra valorando el balance beneficio-riesgo teniendo en cuenta que mantener dicho diferencial de presión nos puede asegurar mayor estabilidad hemodinámica, siempre que el respirador lo permita. Nunca debemos perder de vista los valores de referencia marcados anteriormente como peligrosos (presiones de rotura, V<sub>CI</sub> /Kg, etc). Y por último no emplear en ningún caso maniobras de reclutamiento consistentes en la aplicación brusca de presiones mantenidas altas, clásicamente 40 cm H<sub>2</sub>O.

Este estudio es el primero que existe en la literatura que mide la presión inspiratoria que genera neumotórax en un modelo *in vivo*, ya sea adulto o pediátrico, y muestra datos similares a los realizados *ex vivo*. De acuerdo con nuestros resultados, las presiones utilizadas en la práctica clínica son considerablemente más bajas que las que producen neumotórax en nuestro modelo recién nacido sano *in vivo*.

Encontramos resultados inesperados referentes al impacto hemodinámico: los animales de ambos grupos tuvieron repercusión hemodinámica, pero hay datos que apuntan hacia una mejor tolerancia hemodinámica a presiones inspiratorias altas cuando se preserva un IDP <15 cm H<sub>2</sub>O ya que un gran diferencial presión parece inducir mayor compromiso hemodinámico con el mismo nivel de PIM.

### c. Análisis de mortalidad

En este experimento también llama la atención que, si bien el grupo que era ventilado con un diferencial de presión constante presentaba menor impacto hemodinámico, la mortalidad analizada no presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p = 1.0$ ). La PIM que produce asistolia fue de 73.8 cm H<sub>2</sub>O y 77,5 cm H<sub>2</sub>O para los grupos PEEP y ZEEP respectivamente. Mientras que los valores de VC inspiratorio por Kg que producían el mismo efecto sí obtienen significación estadística ( $p = 0.029$ ): VCI /Kg de 11.5 ml/Kg y 60.6 ml/Kg también respectivamente para los grupos PEEP y ZEEP.

De modo que tanto las presiones inspiratorias máximas que resultaron en asistolia de los animales como las que produjeron neumotórax posteriormente son independientes de la estrategia ventilatoria empleada. Lo que abre la posibilidad a pensar que exista un nivel de presión inspiratoria máxima a partir del cual se producen tanto la muerte debido a fracaso hemodinámico, como neumotórax, sin que parezca importar la estrategia ventilatoria escogida.

Sin embargo, los VCI/Kg para cada caso sí son diferentes según la estrategia empleada y nos pueden servir de valores de referencia peligrosos en nuestra práctica diaria, si bien estos resultados hay que relativizarlos en tanto en cuanto el uso de dichas presiones inspiratorias como el VC lesivo se aleja mucho de las actuales estrategias de ventilación de protección pulmonar, incluso en pulmón sano.



### 3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

#### **a. Aplicabilidad clínica**

La principal limitación de nuestro estudio resulta en el hecho de que el experimento se hace en pulmones sanos y no mostramos los efectos de estas altas presiones en un grupo con lesión pulmonar. Nuestra idea original fue determinar las presiones inspiratorias máximas que producen neumotórax en pulmones sanos, ya que este efecto secundario puede que sea el más tenido en cuenta en la práctica clínica habitual del anestesiólogo en el quirófano a la hora de realizar una MR. Sin embargo, encontramos datos muy interesantes en el impacto hemodinámico que deben hacernos reconsiderar si la repercusión hemodinámica en una MR debe ocupar un puesto más importante a la hora de valorar los riesgos de estas maniobras en pulmones sanos, por encima incluso del barotrauma. Por todo ello es necesario la inclusión de un grupo con lesión pulmonar para ver el papel que estas altas presiones juegan en la generación de neumotórax y sus efectos deletéreos hemodinámicos. Sin embargo, pulmones sanos podrían presentar un deterioro hemodinámico más precoz que los pulmones enfermos debido a la mayor elasticidad y la más eficiente transmisión de las presiones hacia los capilares pulmonares, siendo por lo tanto más probable el colapso pulmonar.

#### **b. Medición de las presiones que causan barotrauma**

La falta de TC torácico nos hizo imposible descartar la aparición precoz y sutil de otras formas de barotrauma como el neumomediastino o el enfisema subcutáneo. En este caso, el uso de tomografía por impedancia eléctrica para la detección precoz de barotrauma no fue posible ya que no existen actualmente en el mercado cinturones torácicos apropiados para neonatos.

No medimos las presiones pleurales durante el experimento. Por razones prácticas no pudimos hacerlo directamente a través de los tubos de tórax ya que a lo largo del experimento solía evacuarse líquido pleural que inhabilitaba la correcta medición en las cámaras de presión empleadas. No fue posible tampoco colocar sondas de presión esofágica.

Por ello recomendamos para siguientes estudios la validación del sistema de tubos de tórax mediante TC y la medición de presiones pulmonares mediante sondas esofágicas pediátricas.

### **c. Monitorización hemodinámica**

Aunque este estudio no fue diseñado para evaluar el impacto hemodinámico como objetivo principal, los resultados obtenidos fueron tan llamativos que nos hemos sentido obligados a reflejarlos y comentarlos, si bien la monitorización hemodinámica empleada resultó ciertamente básica. El grupo de investigación de Monge (Monge García MI 2013)<sup>271</sup> señala la escasa utilidad de la presión arterial como parámetro exclusivo para monitorizar la repercusión hemodinámica de las maniobras de reclutamiento. En su estudio, durante la etapa final de la rama ascendente de la MR, la PAM aumenta de forma significativa, comportándose de modo opuesto al GC, y por tanto, el efecto global de la MR sobre el sistema cardiocirculatorio queda sesgado. Por ello deberíamos haber añadido una monitorización hemodinámica más exhaustiva que incluyese además de la FC, PAS, PAD, PAM y SpO<sub>2</sub>, también el GC mediante un catéter de arteria pulmonar, si bien la inserción de estos catéteres puede ser muy compleja en neonatos, o un sistema de termodilución (PiCCO®). La monitorización de la capnografía volumétrica debe ser tomada en cuenta también en futuros estudios, aunque la estimación del GC mediante

capnografía volumétrica en RN no está aún validada debido a la falta de desarrollo del modelo matemático en el que se basa el cálculo del GC. Todo ello abre la puerta a futuras e interesantes líneas de investigación.

Por otro lado, las consecuencias cardiovasculares de las MR se deben fundamentalmente a una disminución del retorno venoso y la precarga cardíaca, así como a un aumento de la postcarga ventricular derecha, siendo la importancia relativa de cada uno de estos mecanismos mayor o menor en función del efecto predominante que tiene la MR sobre la presión transpulmonar (Monge García MI 2013, Bhalla A 2016)<sup>271,257</sup>, por ello para próximos estudios, especialmente si queremos determinar las presiones de barotrauma en pulmones con modelo de lesión pulmonar, debemos mejorar dicha monitorización hemodinámica y determinar el papel que el fracaso de VD tenga en el eventual colapso circulatorio del paciente.

Es nuestro deseo continuar esta línea de investigación en modelo de RN *in vivo* con pulmones con lesión pulmonar grave ampliando el objetivo principal a, no solamente las presiones que generan barotrauma, en cualquiera de sus variantes, y el eventual papel que pueda jugar el mantenimiento de una presión diferencial constante, sino la repercusión hemodinámica de dichas estrategias de ventilación mecánica, ya que a raíz de los resultados de este estudio parece razonable conferir que el impacto hemodinámico es más precoz y determinante que la generación de neumotórax.

### G. CONCLUSIONES

1. La presión inspiratoria máxima que genera neumotórax en un modelo *in vivo* animal de pulmón neonatal sin lesión pulmonar es de aproximadamente noventa cm H<sub>2</sub>O.

2. No se encontraron diferencias significativas en la presión inspiratoria que genera neumotórax, probablemente porque en ambos grupos el diferencial de presiones hubo que incrementarlo por encima de 15 cm H<sub>2</sub>O.

3. El factor responsable de la generación de neumotórax es la presión inspiratoria máxima alcanzada, con una probable participación del tiempo durante el que es ejercida dicha presión inspiratoria.

4. La variable presión-tiempo, una vez alcanzado un rango de presiones inspiratorias máximas suficiente, no está estudiada suficientemente como generadora independiente de neumotórax. No podemos descartar que se produzca neumotórax con presiones inspiratorias algo menores a las descritas si se permite que ejerzan su acción durante un tiempo mayor.

5. El gradiente de presión transpulmonar es un factor decisivo en la generación de barotrauma, también en la población pediátrica. No debemos despreciar el valor protector que desempeña la caja torácica ante elevadas presiones inspiratorias, incluso en los recién nacidos.

6. La probabilidad de causar neumotórax durante una maniobra de reclutamiento a un RN con pulmón sano es escasa en los rangos de presiones habituales en la práctica clínica.

7. Las alteraciones hemodinámicas sobrevienen de forma más precoz que el neumotórax independientemente de la estrategia ventilatoria empleada. La hipotensión arterial, la bradicardia, la asistolia y por último el neumotórax, son las

## Conclusiones

---

complicaciones observadas a lo largo del estudio a medida que se incrementan las presiones inspiratorias máximas

8. La repercusión hemodinámica fue significativamente menor en aquellos animales que fueron ventilados con PEEP y un diferencial de presión  $<15$  cm H<sub>2</sub>O. Un diferencial presiones elevado origina mayor compromiso hemodinámico para un mismo nivel de presión inspiratoria máxima

9. Parece existir un umbral de presiones inspiratorias máximas en torno a 50 cm H<sub>2</sub>O que marca la aparición de hipotensión arterial y bradicardia. No recomendamos alcanzar estas cifras de presión inspiratoria al realizar maniobras de reclutamiento en neonatos.

### H. CONCLUSIONS

1. The maximum inspiratory pressure (MIP) that results in pneumothorax in an *in vivo* neonatal animal model without pulmonary injury is approximately 90 cm H<sub>2</sub>O.

2. No significant differences were observed in the inspiratory pressure that results in pneumothorax, probably because the driving pressure had to be raised above 15 cm H<sub>2</sub>O in both groups.

3. The factor that causes pneumothorax is the MIP reached, probably in combination with the time during which such inspiratory pressure is applied.

4. Within a sufficient range of MIPs, the possible role of the time-pressure product as an independent cause of pneumothorax has not been sufficiently studied. The occurrence of pneumothorax with inspiratory pressures somewhat lower than those described here cannot be ruled out, if such pressures are applied during a longer time period.

5. Transpulmonary pressure gradient is a critical factor in generating barotrauma, including in paediatric patients. The protective role of the thorax in situations of high inspiratory pressures cannot be ignored, including in newborns.

6. Within the range of pressures usually applied in clinical settings, the probability to cause pneumothorax during a recruitment manoeuvre in healthy newborns is low.

7. Hemodynamic changes occur before pneumothorax, regardless of the ventilation strategy that is used. Arterial hypotension, bradycardia, asystole and, lastly, pneumothorax are the complications observed in this study as MIP increase.

8. Hemodynamic changes were significantly lower in animals which were ventilated with PEEP and a driving pressure <15 cm H<sub>2</sub>O. Higher driving pressures result in worse hemodynamic performance for a given level of MIP.

## Conclusions

---

9. There seems to be a threshold of maximum inspiratory pressure, around 50 cm H<sub>2</sub>O, above which arterial hypotension and bradycardia occur. Reaching that level of MIP during recruitment manoeuvres in newborns is not recommended.

### I. SUMMARY

**BACKGROUND:** Causing pneumothorax is one of the main concerns of lung recruitment maneuvers in pediatric patients, especially in newborns. Therefore they are not performed routinely during anaesthesia.

**OBJECTIVE:** To determine which are the pneumothorax pressures in healthy newborns.

**DESIGN:** A prospective experimental study.

**SUBJECTS:** Ten newborn piglets (<48h) with healthy lungs under general anaesthesia.

**INTERVENTIONS:** Primary outcome was maximal inspiratory pressure (MIP) causing pneumothorax. Animals under anesthesia and bilateral chest tube catheterization were randomly allocated into two groups: one with positive end-expiratory pressure and fixed inspiratory driving pressure (IDP) of 15 cmH<sub>2</sub>O (PEEP group), and the second one with PEEP = 0 cmH<sub>2</sub>O and non-fixed IDP (ZEEP group). On both groups the ventilation mode was pressure-controlled and MIP was raised at two-minute intervals, with steps of 5 cmH<sub>2</sub>O, until air leak was observed through the chest tubes. The PEEP group raised MIP through 5 cm H<sub>2</sub>O PEEP increments and the ZEEP group raised MIP through 5 cm H<sub>2</sub>O IDP increments.

### RESULTS

#### *Pneumothorax pressures:*

Pressure causing pneumothorax for all studied subjects was  $90.5 \pm 15.7$  cm H<sub>2</sub>O. We found no significant differences ( $p = 0.78$ ) between the two groups: PEEP



## Summary

---

group reached a MIP of  $92 \pm 14.8$  cm H<sub>2</sub>O and ZEEP group of  $89 \pm 18.2$  cm H<sub>2</sub>O. The highest pressure recorded causing pneumothorax was 115 cm H<sub>2</sub>O and the lowest was 65 cm H<sub>2</sub>O.

### *Hemodynamic impact:*

All subjects in the ZEEP group showed a statistically significant hemodynamic impairment – considered as a 20% decrease from baseline- in systolic, diastolic and mean arterial pressures between steps 7 and 8 (i.e. MIP 35 – 40 cm H<sub>2</sub>O), whereas PEEP group presented hemodynamic impairment between steps 12 and 13 (i.e. MIP 60 - 65 cm H<sub>2</sub>O) for systolic ( $p = 0.037$ ), diastolic ( $p = 0.015$ ) and mean arterial pressure ( $p = 0.01$ ).

Regarding heart rate, ZEEP group presented a 20% decrease from baseline between steps 8 and 9 (MIP 40 – 45 cm H<sub>2</sub>O) while PEEP group showed decreased pulse between steps 14 and 15 (MIP 70 – 75 cm H<sub>2</sub>O). These differences were highly significant ( $p = 0.002$ ).

We found no significant ( $p = 0.058$ ) differences in highest pulse values during the experiment between the ZEEP group (highest heart rate value corresponds to a MIP of  $22.5 \pm 2.9$  cm H<sub>2</sub>O) versus the PEEP group (MIP of  $43.8 \pm 18.0$  cm H<sub>2</sub>O). Whereas there were statistically significant differences ( $p = 0.03$ ) for highest MAP values (PEEP group MIP  $40.0 \pm 14.7$  cm H<sub>2</sub>O, ZEEP group MIP  $18.8 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O) achieved in the experiment.

### *Mortality Analysis:*

MIP producing asystole in the PEEP group was  $73.8 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O while ZEEP group pressures for the same result reached  $77.5 \pm 18.5$  cm H<sub>2</sub>O. No significant difference was found between the two groups. Figure E18 shows box plot

## Summary

---

comparison regarding pressures causing bradycardia, hypotension, asystole and pneumothorax.

## DISCUSSION

Data describing precisely pneumothorax pressures either in adults or in children is almost nonexistent. In the current study, the only relevant factor that determines pneumothorax is the MIP. No difference was observed between the two ventilation strategies used. This finding could be related to the fact that neither group actually had a preserved IDP when the actual pneumothorax took place, since there is no ventilator available in the market nowadays that supports PEEPs greater than 50 cm H<sub>2</sub>O.

The pneumothorax pressures that we describe greatly surpass the recommended recruitment MIPs in the literature, even in severely sick lungs. According to our results, MIP of  $90.5 \pm 15.7$  cm H<sub>2</sub>O causes pneumothorax in healthy newborn piglets, data which corresponds to the results of previous studies done in 1961 in adult cadavers (100 - 110 cm H<sub>2</sub>O pressure range for barotrauma) by Malhotra and Wright (Malhotra MS 1961)<sup>261</sup>. It is also compatible with the results from a newborn *ex vivo* open thorax model (50 – 70 cmH<sub>2</sub>O pressure range) done by García-Fernández and Canfrán (García-Fernández J 2013)<sup>255</sup> in healthy rabbits. In the latter, pneumothorax pressures are slightly lower probably due to the fact that they used an open thorax model without any chest wall protection; these authors already suggested that pneumothorax pressures in patients with intact chest wall should be somewhat higher, since a closed system reduces transpulmonary pressure by raising pleural pressure, even though a child chest wall is elastic and the protection it confers is limited compared to adults, a hypothesis that our study supports. In the Malhotra

and Wright study mentioned before, done with fresh cadavers, barotrauma pressures rose up to the wide range of 180 - 260 cm H<sub>2</sub>O if external chest wall compression was applied, thus reducing the transpulmonary pressure. Therefore, as it is well described in literature, transpulmonary pressure plays a key role in barotrauma development.

In our study pneumothorax was observed mainly within the first 4-6 breaths rather than at the end of the two-minute pressure level. Just one out of the ten animals developed pneumothorax at the end of the pressure step. Therefore, MIP could be more relevant than duration of pressure itself. Pneumothorax was found to be mainly an early dynamic event at excessive pressures, however it remains possible that certain lungs may rupture with lower pressures maintained over a more prolonged time. Future studies specifically designed to optimize the pressure - time product by using APRV (Airway pressure release ventilation) mode (Roy S 2013)<sup>272</sup> could help finding optimal ventilation pressures, both during a RM and ARDS ventilation.

Even though our study was not originally designed to assess the hemodynamic implications of these high pressures producing pneumothorax, we found interesting data that needs to be discussed, since the probably two main concerns that any given clinician has during a RM are barotrauma and severe hemodynamic impairment. ZEEP group did have greater hemodynamic impact than the PEEP ventilatory strategy. Hypotension is significantly greater in the ZEEP group with a 20% decrease from baseline in MAP, SAP and DAP at the pressure range of 35 – 40 cm H<sub>2</sub>O whereas in the PEEP group pressures associated with hypotension start at 60 cm H<sub>2</sub>O / PEEP 45 cm H<sub>2</sub>O. Therefore it was safe for the PEEP group to reach pressures up to 50 cm H<sub>2</sub>O, both in terms of risk for

pneumothorax development and hemodynamic repercussions, stressing the relevance of maintaining a fixed IDP of  $\leq 15$  cm H<sub>2</sub>O when performing RM. Pulse showed the highest endurance to high inspiratory pressures: ZEEP group presented bradycardia significantly earlier in the process at pressures of 40 cm H<sub>2</sub>O, whereas the PEEP group showed bradycardia at 70 cm H<sub>2</sub>O / PEEP 50 cm H<sub>2</sub>O. Bradycardia in pediatric population is a well-known side effect of the sustained 40 cm H<sub>2</sub>O CPAP RM, and its use nowadays is strongly discouraged (Hedenstierna G 2010)<sup>267</sup>.

One of the more significant findings of the study is that hemodynamic compromise occurred in the ZEEP group at considerably lower MIPs than those that caused pneumothorax. This important but unexpected finding, that a larger *delta-pressure* seems to induce more hemodynamic compromise with the same MIP, suggests that perhaps venous return is more compromised in this condition. Therefore we find that hypotension and bradycardia, when an IDP < 15 cm H<sub>2</sub>O is not preserved, are important side effects of MIP that actually occurred sooner than barotrauma in our experiment, and what is more important, at a common range of pressures in the clinical setting. Moreover, all subjects suffered asystole before pneumothorax during our experiments. This fact stresses the relevance of the hemodynamic impact of high pressures in the neonatal population and should raise the concern of the hemodynamic impact and risk of death at pressures somewhat lower than those causing pneumothorax.

As Bhalla and Khemani mentioned in their editorial to Respiratory Care earlier this year (Bhalla AK 2016)<sup>257</sup>, the reason to a more profound effect on hemodynamics before pneumothorax occurred, specially in the group without PEEP, could be explained due to a reduced cardiac output related to either decreased venous return or increased right ventricular afterload. Increased right ventricle afterload is

caused primarily by alveolar overdistention, which increases pulmonary vascular resistance related to alveolar capillary compression. The higher tolerance of the piglets to the strategy with PEEP versus without PEEP might be explained, by accompanying differences in driving pressure. However, rather than influencing venous return, the larger driving pressure in the group without PEEP probably had a great influence on right ventricular afterload. Although a high intrathoracic pressure with high MIP during inspiration will compromise pulmonary perfusion, this would be true for both recruitment strategies. However, a larger driving pressure presumably resulted in larger tidal volumes in the no PEEP strategy. This would lead to alveolar overdistention, compromised pulmonary blood flow, increased pulmonary vascular resistance, and increased right ventricular afterload. Given overall lower mean airway pressure in the group without PEEP, venous return was most likely higher in that group and is unlikely to be the explanation for worse hemodynamic compromise. It appears that in this experiment, the detrimental effect of higher PEEP on venous return was not as important for hemodynamic instability as the detrimental effect of a high driving pressure. These findings correlate with evidence in the literature emphasizing the importance of driving pressure for right ventricle function. (Iannuzzi M 2010)<sup>268</sup>. Of course, driving pressure has been receiving more attention, given recent published data demonstrating that it is strongly associated with mortality risk in adults with ARDS. (Amato MB 2015)<sup>197</sup> Although these effects may be from alveolar overdistention leading to ventilator-induced lung injury, it is possible that some of these effects may in fact be due to right ventricle performance.

Regarding MAP highest values, in the PEEP group these were achieved above 35 cm H<sub>2</sub>O, usual MIP goal during RMs, whereas the ZEEP strategy reached

maximum values at the range of 20 cm H<sub>2</sub>O and thereafter starting hypotension. These findings add to the relevance that a fixed IDP < 15 cm H<sub>2</sub>O may play in the hemodynamics of RMs. Animals in the PEEP group slowly turned more tachycardic during the experiment reaching highest pulse values with MIPs of 45 cm H<sub>2</sub>O / PEEP 30 cm H<sub>2</sub>O. This phenomena can be due to a positive sympathetic stimulation with the increasing high pressures (Hedenstierna G 2002)<sup>270</sup>.

The main limitation of our study may be the fact that is done in healthy lungs and no lung injury group was added to compare these results. Our idea was primarily to determine the pressures producing pneumothorax in healthy lungs since this side effect may prevent from performing RMs in the usual clinical setting of the operating theatre. We found interesting data regarding hypotension and bradycardia that should be compared as well with lung-injured patients. Healthy lungs could however present earlier hemodynamic impairment than sick lungs due to their greater elasticity and the more efficient pressure transmission to the lung capillaries, thus being more likely to collapse.

There are however other limitations to our study: we did not perform CT scanning in order to determine if subtle lung damage was produced before pleural leaks were witnessed, nor did we check for other signs of barotrauma such as pneumomediastinum. We did not make histological assessment of the lung afterwards, nevertheless there are studies available that have focused on high-pressure histologic lung lesions (Orfanos SE 2004; Hasleton PS 1999)<sup>205,212</sup>. Hemodynamic impact was a secondary goal and the study was not designed for that purpose, therefore we did not measure cardiac output nor was the preload status of our animals thoroughly assessed. A larger size could have shown significance in some values as mentioned previously.

### CONCLUSION:

This study is the first one to our knowledge measuring pneumothorax pressure in an *in vivo* model, either adult or pediatric, and shows similar data as those done *ex vivo*. According to our results, the RM pressures used in the clinical setting of the operating theatre are considerably lower than those which produced pneumothorax in our *in vivo* healthy newborn model.

We found unexpected results regarding hemodynamics: animals in both groups had hemodynamic impact but there is data pointing towards better hemodynamic performance to high ventilatory pressures when preserving an IDP < 15 cm H<sub>2</sub>O. A large *delta-pressure* seems to induce more hemodynamic compromise with the same MIP, and all patients suffered asystole and subsequently died before presenting pneumothorax.

More studies should be done aiming specifically to the hemodynamic impact and barotrauma pressures in severely injured lungs.

### Acknowledgements relating to this study

I would like to thank Dr Carlota Largo Aramburu and Dr Agustín Mendiola for their assistance with the animal preparation and cannulation and Dr Madero for the statistical analysis.

I would like to thank Mrs. Véronique Choquette as well for style corrections, proof reading the manuscript and her unconditional support while doing this research.

## J. BIBLIOGRAFÍA

1. Mendiola A, García-Fernandez J, Llorente-Cantarero FJ, Gil-Campos M, Muñoz-Villanueva M, De la Torre Aguilar MJ, Ibarra de la Rosa I, Pérez-Navero JL. Lung recruitment manoeuvres do not cause haemodynamic instability or oxidative stress but improve oxygenation and lung mechanics in a newborn animal model. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:457–465
2. Vesalius A. *De Humani Corporis Fabrica Libra Septem*. Basel; 1555
3. Nillson R et al. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatric Res* 1978; 12: 249-255
4. Tremblay LN et al. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. In *Textbook: Net A, Benito S. Ventilación Mecánica*, 3ª Edición. Springer-Verlag Ibérica, 1998; 226-236
5. Villar J et al. Lesión Pulmonar asociada a la Ventilación mecánica. In *Textbook: Ventilación mecánica en anestesia y cuidados críticos*. Belda FJ, Loorens J. Ed Arán 2009; 1069-1091
6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; (7511):319-23
7. Raghavendran K, Napolitano LM. ALI and ARDS: Challenges and advances. *Crit Care Clin*. 2011 Jul 1;27(3):429-437
8. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138:720-723
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818–824
10. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care*. 2005 Jun;20(2):147–154
11. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2228–2234
12. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D. Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:206–211
13. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:85-90



14. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al. An early PEEP/FIO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:795-804
15. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition: The ARDS Definition Task Force. *JAMA*.2012; 307(23):2526-2533
16. Marini JJ. Monitoring during mechanical ventilation. *Clinics Chest Med* 1988; 9:73-100
17. Lloréns J. Ventilación mecánica en anestesia y cuidados críticos: Mecánica del sistema respiratorio. Belda FJ, Lloréns J (Ed). Arán 2009. Cp 2, pp 49-60
18. Dixon WE, Brodie TG. Contributions to the physiology of the lungs, 1.The bronchial muscles, their innervation, and the action of drugs upon them. *J Physiol* 1903; 29: 97-173
19. Mead J, Milic-Emili J. Theory and methodology in respiratory mechanics with glossary and symbols. In: Fenn WO, Rahn H, editors. *Handbook of Physiology. Respiration. Vol 1, Sec 3.* Washington DC: American Physiological Society; 1964. P 363-6
20. Chatburn RL, Primiano FO Jr. Mathematical models of respiratory mechanics. In: Chatburn RL, Craig KC editors. *Fundamentals of Respiratory Care Research.* Norwalk, CT: Appleton and Lange; 1998. P 59-100
21. Rahn H, Otis AB, Chadwick LE, Fenn WO. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Am J Physiol* 1946;146: 161-78
22. Sharp JT, Hammond MD. Pressure-volume relationships. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: Scientific foundations. Vol 1.* New York:Raven Press Ltd.; 1991. P839-54
23. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 62: 358-68
24. Neergaard K von. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in der Alveolen. *Z. Ges.exp. Med* 1929; 66:373
25. Nunn JF. Resistencia elástica a la ventilación. En: Nunn JF, editor. *Fisiología respiratoria Aplicada.* Barcelona: Salvat Editores SA; 1980. p 57-83
26. García Fernández J. Máquinas de anestesia: pasado, presente y futuro. *Actualiz Anestesiología Reanimación* 2005; 15:1-4

27. Motoyama E. Respiratory Physiology, Pediatric Anesthesia: Principles and Practice. Edited by Dalens BBB. New York, McGraw-Hill, 2002, pp 45-75
28. Frerichs I, Schiffmann H, Oehler R, Dudykevych T, Hahn G, Hinz J, Hellige G. Distribution of lung ventilation in spontaneously breathing neonates lying in different body positions. *Intensive Care Med* 2003;29:787-94
29. Dimitriou G, Greenough A, Endo A, Cherian S, Rafferty GF. Prediction of extubation failure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86:F32-5
30. Wolkoff LI, Narula P. Issues in neonatal and pediatric oxygen therapy. *Respir Care Clin N Am* 2000; 6:675-92
31. Tibballs J, Henning RD. Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Dec;36(6):544-8
32. Coté CJ, Karl HW, Notterman DA, Weinberg JA, McCloskey C. Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics.* 2000 Oct;106(4):633-44
33. Pandit PB, Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Habib RH. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics.* 2001 Sep;108(3):682-5
34. Manczur T, Greenough A, Nicholson GP, Rafferty GF. Resistance of pediatric and neonatal endotracheal tubes: influence of flow rate, size, and shape . *Crit Care Med.* 2000 May;28(5):1595-8
35. E Jardine, M O'Toole, J Y Paton, C Wallis. Current status of long term ventilation of children in the United Kingdom: questionnaire survey. *BMJ* 1999 Jan 30; 318(7179): 295–299
36. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, Epstein SK, Hill NS, Nava S, Soares MA, D'Empaire G, Alía I, Anzueto A. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation .*N Engl J Med.* 2004 Jun 10;350(24):2452-60
37. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005 Jun;31(6):776-84. Epub 2005 Apr 6
38. Barbas C, de Matos G, Okamoto, Borges JB, Amato MB, de Carvalho CR. Lung recruitment manoeuvres in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003; 9: 401– 418
39. Reinoso F, González-Pizarro P, Fernández E, Vázquez M. Anestesia: Fundamentos y manejo clínico. Anestesia pediátrica. Editor Tornero C. Panamericana 1ª edición 2015. Sección VII, capítulo 55

40. Doyle E. Oxford Specialist Handbooks in Anaesthesia: Paediatric Anaesthesia. Oxford University Press; 1 edition 2007; pp 5-8
41. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *New Engl J Med.* 1971;284:1333-40
42. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983; 309:204-9
43. Stark AR, Bascom R, Frantz ID. Muscle relaxation in mechanically ventilated infants. *J Pediatr.* 1979; 94:439-43
44. Greenough A, Morley CJ, Pool J. Fighting the ventilator. Are fast rates an effective alternative to paralysis?. *Early Human Dev.* 1986; 13:189-94
45. Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido. *An Pediatr (Barc).* 2012;77(4):280.e1-280.e9
46. Tuxen DV. Permissive hypercapnia ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150:870-4
47. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347-54
48. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, et-al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 2002; 141:370-4
49. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics.* 1999;104:1082-8
50. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; CD002061
51. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Extubation from low-rate intermittent positive airways pressure versus extubation after a trial of endotracheal continuous positive airways pressure in intubated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4
52. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Chir B, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. *N Engl J Med.* 1963; 269:991-6

53. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*. 1985; 62:422-8
54. Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tokics L. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 1985;62:247
55. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Medicine* 1992;18:319–21
56. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, Slutsky AS, Marco Ranieri V. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002; 96:795-802
57. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Lossapio S, Gattinoni L, Marini JJ. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:122-30
58. Reber A, Nylund U, Hedenstierna G. Position and shape of the diaphragm: implications for atelectasis formation. *Anaesthesia*. 1998; 53:1054-61.49
59. Tusiewicz K, Bryan AC, Froese AB. Contributions of changing rib cagediaphragm interactions to the ventilatory depression of halothane anesthesia. *Anesthesiology*. 1977;47:327-37
60. Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Andersson T, Strandberg A, Brismar B. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. *Anesthesiology*. 1994; 80:751-60
61. Tokics L, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*.1987;31:684-92
62. Krayner S, Rehder K, Beck KC, Cameron PD, Didier EP, Hoffman EA. Quantification of thoracic volumes by three-dimensional imaging. *JAppl Physiol*. 1987;62:591-8
63. Wahba RW. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth*. 1991; 38:384-400
64. Joyce CJ, Baker AB, Kennedy RR. Gas uptake from an unventilated area of lung: Computer model of absorption atelectasis. *J Appl Physiol*.1993; 74:1107-16

65. Burger EJ, Macklem PT. Airway closure: demonstration by breathing 100 percent O<sub>2</sub> at low lung volumes and by N<sub>2</sub> washout. *J Appl Physiol*. 1968; 25:139-48
66. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Atelectasis and pulmonary shunting during induction of general anaesthesia, can they be avoided? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:524-9
67. Reber A, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Lung aeration. The effect of pre-oxygenation and hyperoxygenation during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 1996; 51:733-7
68. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1998; 81:681-6
69. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hogman M, Hedenstierna G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1995; 82:832-42
70. Woo SW, Berlin D, Hedley-Whyte J. Surfactant function and anesthetic agents. *J Appl Physiol*. 1969; 26:571-7
71. Otis DR, Johnson M, Pedley TJ, Kamm RD. Role of pulmonary surfactant in airway closure; a computational study. *J Appl Physiol*. 1993; 75:1323-33
72. Nakos G, Tsangaris H, Liokatis S, Kitsiouli E, Lekka ME. Ventilator associated pneumonia and atelectasis: evaluation through bronchoalveolar lavage fluid analysis. *Intensive Care Med*. 2003; 29:555-63
73. Magnusson L, Spahn DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;91:61–72.
74. Warner DO. Preventing postoperative pulmonary complications: The role of the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2000; 92:1467-72
75. Duggan M, Kavanagh B. Pulmonary atelectasis. *Anesthesiology*. 2005; 102:838-54
76. Pearce A. Evaluation of the airway and preparation for difficulty. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005; 19:559-79
77. Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, Riou B. Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology*. 2000;92:1229-36
78. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2003; 98:28-33

79. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, Hashiba E, Kubota T, Matsuki A. Supplemental intraoperative oxygen augments antimicrobial and proinflammatory responses of alveolar macrophages. *Anesthesiology*. 2000;93:15-25
80. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz, Rodríguez R, Company R, Sessler DI, Aguilar G, Botello SG, Orti R. Spanish Reduccion de la Tasa de Infeccion Quirurgica Group. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection. *JAMA*. 2005; 294:2035-42
81. Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Positive end expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43:295-301
82. Strandberg A, Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Brismar B. Densities in dependent lung regions during anaesthesia: Atelectasis or fluid accumulation?. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986; 30:256-9
83. Craig DB, Wahba WM, Don HF, Couture JG, Becklake MR. "Closing volume" and its relationship to gas exchange in seated and supine positions. *J Appl Physiol*. 1971; 31:717-21
84. Lam WW, Chen PP, So NM, Metreweli C. Sedation versus general anaesthesia in paediatric patients undergoing chest CT. *Acta Radiol*. 1998;39:298-300
85. Tusman G, Bohm SH, Tempira A, Melkun F, Garcia E, Turchetto E, Murder PG, Lachmann B. Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. *Anesthesiology*. 2003; 98:14-22
86. Serafini G, Cornara G, Cavalloro F, Mori A, Dore R, Marraro G, Braschi A. Pulmonary atelectasis during paediatric anaesthesia: CT scan evaluation and effect of positive end expiratory pressure (PEEP). *Paediatr Anaesth*. 1999; 9:225-8
87. Klingstedt C, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. The influence of body position and differential ventilation on lung dimensions and atelectasis formation in anaesthetized man. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990; 34:315-22
88. Slocum HC, Hoeflich EA, Allen CR. Circulatory and respiratory distress from extreme positions on the operating table. *Surg Gynecol Obstet*. 1947; 84:1065-7
89. Krayner S, Rehder K, Vettermann J, Didier EP, Ritman EL. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology*. 1989;70:891-8

90. Lumb AB, Nunn JF. Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia. *Anesth Analg*. 1991;73:422-6
91. Pelosi P, Caironi P, Taccone P, Brazzi L. Pathophysiology of prone positioning in the healthy lung and in ALI/ARDS. *Minerva Anesthesiol*. 2001; 67:238-47
92. Torda TA, McCulloch CH, O'Brien HD, Wright JS, Horton DA. Pulmonary venous admixture during one-lung anaesthesia: the effect of inhaled oxygen tension and respiratory rate. *Anaesthesia*. 1974; 29:272-9
93. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tydén H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: An experimental study. *Anesthesiology*. 1997;87:1153-63
94. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C, Hoermann C. Continuous positive airway pressure at 10 cm H<sub>2</sub>O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg*. 2000;91:522-7.
95. Claxton BA, Morgan P, McKeague H, Mulpur A, Berridge J. Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass. *Anesthesia*. 2003; 58:111-6
96. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, Meeder H, Schepp R, Hop W, et al. The open lung concept: effects on right ventricular afterload after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2004; 93:327-32
97. Reis Miranda D, Struijs A, Koetsier P, van Thiel R, Schepp R, Hop W, et al. Open lung ventilation improves functional residual capacity after extubation in cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2005; 33:2253-8
98. Tusman G, Bohm S, Melkun F, Staltari, Quinzio, Nador, Turchetto E. Alveolar recruitment strategy increases arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73:1204-9
99. Williams CD, Brenowitz JB. Ventilatory patterns after vertical and transverse upper abdominal incisions. *Am J Surg*. 1975; 130:725-8
100. Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg*. 1981; 60:46-52.
101. Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, Secher E, Lundquist H, Brismar B, Hedenstierna G. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992;36:546-53
102. Hedenstierna G. Mechanisms of postoperative pulmonary dysfunction. *Acta Chir Scand Suppl*. 1989; 550:152-8



103. Kum CK, Eypasch E, Aljaziri A, Troidl H. Randomised comparison of pulmonary function after the French and American techniques of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 1996;83:938-41
104. Jackson SA, Laurence AS, Hill JC. Does post laparoscopy pain relate to residual carbon dioxide? *Anesthesia.* 1996; 51:485-7
105. Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D, Flor P, Gruzman A. Residual pneumoperitoneum: a cause of post operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 1994; 994; 79:152-4
106. Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC, Symmonds RE, Snyder SK, Hendricks JC, Smith RV. Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of post operative pulmonary function. *Ann Surg.* 1991;213: 651-4.
107. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 242:1301-8
108. Slutsky AS. Mechanical ventilation: American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest.* 1993; 104:1833-59
109. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. *N Engl J Med* 1972; 287:799-806
110. Egbert LD, Laver MB, Bendixen MD. Intermittent deep breaths and compliance during anesthesia in man. *Anesthesiology.* 1963; 24:57-60
111. Simon G. X-ray Diagnosis for Clinical Students. London, Butterworths, 1975, pp 199-201
112. Prys-Roberts C, Nunn JF, Dobson RH, Robinson RH, Greenbaum R, Harris RS. Radiologically undetectable pulmonary collapse in the supine position. *Lancet.* 1967; 2:399-401
113. Simon BA. Non-invasive imaging of regional lung function using xray computed tomography. *J Clin Monit Comput.* 2000; 16:433-42
114. Damgaard-Pedersen K, Qvist T. Pediatric pulmonary CT-scanning: Anaesthesia induced changes. *Pediatr Radiol.* 1980; 9:145-8
115. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol.* 1995;36:626-32
116. Rouby JJ. A lung computed tomographic assessment of positive endexpiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:1396-7



117. Blankman P, Hasan D, Erik G, Gommers D. Detection of 'best' positive end-expiratory pressure derived from electrical impedance tomography parameters during a decremental positive end-expiratory pressure trial *Crit Care*. 2014 May 10;18(3):R95
118. Wolf GK, Gómez-Laberge C, Rettig JS, Vargas SO, Smallwood CD, Prabhu SP, Vitali SH, Zurakowski D, Arnold JH. Mechanical ventilation guided by electrical impedance tomography in experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1296-304
119. Costa E, Lima RG, Amato M. Electrical impedance tomography. *Current Opinion in Critical Care* 2009, 15:18 – 24
120. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, Sandström M, Park M, Costa EL, Hedenstierna G, Amato M. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol* (1985). 2012 Jan;112(1):225-36
121. Muñoz MJ. Ventilación mecánica en anestesia y cuidados críticos: ecografía pulmonar. Ed: Belda FJ, Lloréns J. Arán 2009. pp 266-271
122. Vollmer I, Gayete A. Ecografía torácica. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:27-34. - Vol. 46 Núm.01
123. Hofer S, Plachky J, Fantl R, Schmidt J, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Postoperative pulmonary complications: Prophylaxis after non cardiac surgery. *Anaesthesist*. 2006; 55:473-84
124. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after non cardiac major surgery. National veterans Administration Surgical Quality Program. *Ann Surg*. 2000; 232:242-53
125. Stock MC, Downs JB, Gauer PK, Alster JM, Imrey PB. Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy. *Chest*. 1985; 87:151-7
126. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical and anesthetic factors. *Anesthesiology*. 1994; 81:410-18
127. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J, Page CP. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med*. 1995;10:671-8
128. Rusca M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn DR, Magnusson L. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2003; 97:1835-9

129. Kavanagh BP. Lung recruitment in real time: Learning was never so easy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1585-6
130. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, Belloni G, Viliadis G, Fiore G, Cavallo F, Ranieri VM. Piedmont Intensive Care Units Network (PICUN). Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia. *JAMA.* 2005; 293:589-95
131. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *Br J Anaesth.* 1993; 71:788-95
132. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39:118-25.
133. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet.* 1995;345:1387-91
134. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351:327-36
135. Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999; 82:8-13
136. Tusman G, Bohm SH, Suarez F, Maisch S. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one lung ventilation. *Anesth Analg.* 2004; 98:1604-8
137. Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Turchetto E. Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anaesthesia. *Can J Anaesth* 2004; 51: 723–7
138. Whalen FX, Gajic O, Thompson GB, Kendrick ML, Que FL, Williams BA, Joyner MJ, Hubmayr RD, Warner DO, Sprung J. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg.* 2006;102:298-305
139. Grasso S, Stripoli T, Sacchi M, Trerotoli P, Staffieri F, Franchini D, De Monte V, Valentini V, Pugliese P, Crovace A, Driessen B, Fiore T. Inhomogeneity of lung parenchyma during the open lung strategy: a computed tomography scan study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:415-23

140. Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC. The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and “optimal” positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 1999; 27:1946-52
141. Farias LL, Faffe DS, Xisto DG, Santana MC, Lassance R, Prota LF, Amato MB, Morales MM, Zin WA, Rocco PR. Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment. *J Appl Physiol* . 2005 ;98:53-61
142. Pavone LA, Albert S, Carney D, Gatto LA, Halter JM, Nieman GF. Injurious mechanical ventilation in the normal lung causes a progressive pathologic change in dynamic alveolar mechanics. *Crit Care.* 2007; 11:R64
143. Suárez-Sipmann F, Böhm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, Reske A, Magnusson A, Hedenstierna G. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med.* 2007; 35:214-21
144. Mehta NM, Arnold JH. Mechanical ventilation in children with acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care.* 2004; 10:7-12
145. Halbertsma FJ, van der Hoeven JG. Lung recruitment during mechanical positive pressure ventilation in the PICU: what can be learned from the literature?. *Anaesthesia.* 2005; 60:779-90
146. Omlor G, Niehaus GD, Maron MB. Effect of peak inspiratory pressure on the filtration coefficient in the isolated perfused rat lung. *J Appl Physiol.* 1993;74:3068-72
147. Parker JC, Townsley MI, Rippe B et al. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol.* 1984; 57: 1809–1816
148. Tusman G, Bohm SH, Suarez-Sipmann F, Scandurra A, Hedenstierna G. Lung recruitment and positive end-expiratory pressure have different effects on CO<sub>2</sub> elimination in healthy and sick lungs. *Anesth Analg.* 2010; 111:968-77
149. Scohy TV, Bikker IG, Hofland J, de Jong PL, Bogers AJ, Gommers D. Alveolar recruitment strategy and PEEP improve oxygenation, dynamic compliance of respiratory system and end-expiratory lung volume in pediatric patients undergoing cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth.* 2009 ;19:1207-12
150. Kim JT, Na HS, Kim HS, Kim CS, Kim SD. CPAP of 10 cmH<sub>2</sub>O during cardiopulmonary bypass followed by an alveolar recruitment manoeuvre does not improve post-bypass oxygenation compared to a recruitment manoeuvre alone in children. *Anaesth Intensive Care.* 2010; 38:291-4

151. Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet* 1953;1:37-41.
152. Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 1967;276:368-74
153. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine* 1944;23:281-358
154. Avignon PD, Hedenstrom G, Hedman C. Pulmonary complications in respirator patients. *Acta Med Scand Suppl* 1956;316: 86-90
155. Respirator lung syndrome. *Minn Med* 1967;50:1693-705
156. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2126-36
157. Fothergill J. Observations of a case published in the last volume of the medical essays of recovering a man dead in appearance, by distending the lungs with air. *Philosophical Transactions* 1744;43: 275-81
158. Bouhuys A. Physiology and musical instruments. *Nature* 1969;221:1199-204
159. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-65
160. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal

volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159-64

161. Carney D, DiRocco J, Nieman G. Dynamic alveolar mechanics and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 2005 Mar;33(3 Suppl):S122-8
162. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med* 1988;15:8-14.
163. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116: 1 Suppl:9S-15S. 18. Bilek AM, Dee KC, Gaver DP III. Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J Appl Physiol* 2003;94:770-83
164. Albert RK. The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:702-8
165. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596- 608
166. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52
167. Cabrera-Benítez NE, Parotto M, Post M, et al. Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition. *Crit Care Med* 2012;40:510-7
168. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to bio-trauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110:482-8
169. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282: 54-61

170. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini JJ. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med* 1997;25:1733-43
171. Murphy DB, Cregg N, Tremblay L, et al. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 27-33. [Erratum, *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1517.]
172. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1721-5
173. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, Panigada M, Bottino N, Tredici S, Eccher G, Gattinoni L. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology*. 1999; 91:1221-31
174. Odenstedt H, Lindgren S, Olegård C, Erlandsson K, Lethvall S, Aneman A, Stenqvist O, Lundin S. Slow moderate pressure recruitment maneuver minimizes negative circulatory and lung mechanic side effects: evaluation of recruitment maneuvers using electric impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2005; 31:1706-14
175. Riva DR, Oliveira MB, Rzezinski AF, Rangel G, Capelozzi VL, Zin WA, Morales MM, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008; 36:1900-8.
176. Albert SP, DiRocco J, Allen GB, Bates JH, LaFollette R, Kubiak BD, Fischer J, Maroney S, Nieman GF. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *J Appl Physiol*. 2009;106:757-65
177. Rzezinski AF, Oliveira GP, Santiago VR, Santos RS, Ornellas DS, Morales MM, Capelozzi VL, Amato MB, Conde MB, Pelosi P, Rocco PR. Prolonged recruitment manoeuvre improves lung function with less ultrastructural damage in experimental mild acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;169:271-81
178. Steimback PW, Oliveira GP, Rzezinski AF, Silva PL, Garcia CS, Rangel G, Morales MM, Lapa E, Silva JR, Capelozzi VL, Pelosi P, Rocco PR. Effects of frequency and inspiratory plateau pressure during recruitment manoeuvres on lung and distal organs in acute lung injury. *Intensive Care*

Med. 2009; 35:1120-8

179. Fujino Y, Goddon S, Dolhnikoff M, Hess D, Amato MB, Kacmarek RM. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29:1579-86
180. Medoff BD, Harris RS, Kesselman H, Venegas J, Amato MB, Hess D. Use of recruitment maneuvers and high-positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28:1210-6
181. Duff JP, Rosychuk RJ, Joffe AR. The safety and efficacy of sustained inflations as a lung recruitment maneuver in pediatric intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33:1778-86
182. Pierson DJ. Alveolar rupture during mechanical ventilation: role of PEEP, peak airway pressure and distending volume. *Resp Care* 1988; 33: 472-486
183. Peterson GW et al. Incidence of pulmonary barotraumas in a medical ICU. *Crit Care Med* 1983; 11: 67-69
184. Bouhuys A. Physiology and musical instruments. *Nature* 1969; 221: 1199-1204
185. Stewart TE et al. Mechanical ventilation: A shifting physiology. *Current opinion in Crit Care* 1995; 1: 49-56
186. Marini JJ. Pressure targeted, lung protective ventilatory support in acute lung injury. *Chest* 1994; 105 (suppl): 109S-115S
187. Greenfield LJ et al. Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lungs extracts. *Anesthesiology* 1964; 25: 312-316
188. Kolobow T et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 312-315
189. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, Prediletto R, Elliot AR, Mathieu-Costello O, West JB. High lung volumes increase stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1992; 73: 123-133
190. West JB et al. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. *Lancet* 1992; 340: 762-767
191. Parker JC, Townsley M. Evaluation of lung injury in rats and mice. *Am J Physiol* 2004; 286, 231-246

192. Elliot Ar et al. Short term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1150- 1158
193. Borges JB.et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:268–278
194. Gattinoni et al. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *ERJ*, 2003 vol. 22 no. 47 suppl 15s-25s
195. Allen V. Mechanical ventilation: Inflation and pulmonary vascular pressure. *78 Steps Health Journal*. [www.78stepshealth.us](http://www.78stepshealth.us)
196. Hernández LA et al. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2364-2368
197. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55.
198. Grover A, Filed D. Volume-targeted ventilation in the neonate: time to change? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008; 93:F7-9
199. Amato MB et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995, Vol 152, No. 6, 12, 1835-1846
200. Mols G et al. Alveolar recruitment in acute lung injury *Br. J. Anaesth*. 2006; 96 (2): 156-166
201. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* 1936; 138, 32. doi:10.1038/138032a0
202. Meeran H et al. The systemic inflammatory response syndrome. *Trauma* 2001 vol. 3 no. 2 89- 100
203. Santos CC et al. Bench-to-bedside review: biotrauma and modulation of the innate immune response. *Crit Care* 2005; 9 : 280–286
204. Talmor D, Sarge T, Legedza A, O'Donnell CR, Ritz R, Loring SH. Cytokine release following recruitment maneuvers. *Chest* 2007; 132: 1434-9
205. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30:1702-14



206. Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today*. 1997;18:231-40
207. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med*. 2000;28 Supl 4:N3-12
208. Grau GE, Mili N, Lou JN, Morel DR, Ricou B, Lucas R, et al. Phenotypic and functional analysis of pulmonary microvascular endothelial cells from patients with acute respiratory distress syndrome. *Lab Invest*. 1996;74:761-70
209. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1999;27:304-12
210. Alerm A, Suardi az J. Laboratorio clínico: Parte V. Inmunolog a. Capítulo 38: Inflamaci n. Suardi az J (Ed) Libros de autores cubanos, 2004. <http://gsdl.bvs.sld.cu>
211. Hallgren R, Samuelsson T, Venge P, Modig J. Eosinophil activation in the lung is related to lung damage in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:639-42
212. Hasleton PS, Roberts TE. Adult respiratory distress syndrome - an update. *Histopathology*. 1999;34:285-94
213. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J*. 1994;8:504-12
214. Barreiro O, Sánchez-Madrid F. Bases moleculares de las interacciones leucocito-endotelio durante la respuesta inflamatoria. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:552-62
215. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Cytokines in innate host defense in the lung. *J Clin Invest*. 2002;109:699-705
216. Tapping R. The School of Molecular and Cellular Biology. University of Illinois. <http://mcb.illinois.edu>
217. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the drosophila toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997;388(6640):394-7
218. Yoshimura A, Lien E, Ingalls RR, Tuomanen E, Dziarski R, Golenbock D. Cutting edge: recognition of gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. *J Immunol*. 1999;163:1-5
219. Shizuo A, Kiyoshi T. *Nature Reviews Immunology*. 2004; 4, 499-511

220. Schwartz MD, Moore EE, Moore FA, Shenkar R, Moine P, Haenel JB, et al. Nuclear factor-kappa B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1996;24:1285-92
221. Altemeier WA, Matute-Bello G, Frevert CW, Kawata Y, Kajikawa O, Martin TR, et al. Mechanical ventilation with moderate tidal volumes synergistically increases lung cytokine response to systemic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287:L533-42
222. Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, Matute-Bello G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:214-20
223. Fremuth J, Kobl J, Pizingerova K, Sasek L, Jehlicka P, Zamboryova J, Hess O, Vrzalova J, Racek J, Tonar Z. Healthy lung tissue response to mechanical ventilation in an experimental porcine model. *In Vivo.* 2014 Sep-Oct;28(5):803-9
224. Hilgendorff A, Parai K, Ertsey R, Navarro E, Jain N, Carandang F, Peterson J, Mokres L, Milla C, Preuss S, Alcazar MA, Khan S, Masumi J, Ferreira-Tojais N, Mujahid S, Starcher B, Rabinovitch M, Bland R. Lung matrix and vascular remodeling in mechanically ventilated elastin haploinsufficient newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015 Mar 1;308(5):L464-78. doi: 10.1152/ajplung.00278.2014. Epub 2014 Dec 24
225. Hilgendorff A, Parai K, Ertsey R, Juliana Rey-Parra G, Thébaud B, Tamosiuniene R, Jain N, Navarro EF, Starcher BC, Nicolls MR, Rabinovitch M, Bland RD. Neonatal mice genetically modified to express the elastase inhibitor elafin are protected against the adverse effects of mechanical ventilation on lung growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Aug 1;303(3):L215-27. doi: 10.1152/ajplung.00405.2011
226. Matute-Bello G, Martin TR. Science review: apoptosis in acute lung injury. *Crit Care.* 2003;7:355-8
227. Kroon AA, Delriccio V, Tseu I, Kavanagh BP, Post M. Mechanical ventilation-induced apoptosis in newborn rat lung is mediated via FasL/Fas pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013 Dec;305(11):L795-804. doi: 10.1152/ajplung.00048.2013.
228. Makena PS, Gorantla VK, Ghosh MC, Bezawada L, Balazs L, Luellen C, Parthasarathi K, Waters CM, Sinclair SE. Lung injury caused by high tidal volume mechanical ventilation and hyperoxia is dependent on oxidant-mediated c-Jun NH2-terminal kinase activation. *J Appl Physiol* (1985).2011Nov;111(5):1467-6.doi:10.1152/japplphysiol.00539.2011
229. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, Steinberg KP, Ruzinski JT, Hudson LD, et al. Modulation of neutrophil apoptosis by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte/macrophage colony-stimulating

- factor during the course of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28:1-7
230. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003;289: 2104-12
231. Kuiper JW, Groeneveld AB, Haitzma JJ, Smeding L, Begieneman MP, Jothly S, Vaschetto R, Plötz FB. Injurious mechanical ventilation causes kidney apoptosis and dysfunction during sepsis but not after intra-tracheal acid instillation: an experimental study. *BMC Nephrol.* 2014 Jul 29;15:126. doi: 10.1186/1471-2369-15-126
232. González-López A, López-Alonso I, Aguirre A, Amado-Rodríguez L, Batalla-Solís E, Astudillo A, Tomás-Zapico C, Fueyo A, dos Santos CC, Talbot K, Albaiceta GM. Mechanical ventilation triggers hippocampal apoptosis by vagal and dopaminergic pathways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep 15;188(6):693-702. doi: 10.1164/rccm.201304-0691OC
233. Tang H, Lee M, Budak MT, Pietras N, Hittinger S, Vu M, Khuong A, Hoang CD, Hussain SN, Levine S, Shrager JB. Intrinsic apoptosis in mechanically ventilated human diaphragm: linkage to a novel Fos/FoxO1/Stat3-Bim axis. *FASEB J.* 2011 Sep;25(9):2921-36. doi: 10.1096/fj.11-183798. Epub 2011 May 19
234. Rock KL, Kono H. The Inflammatory Response to Cell Death. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:99126
235. Hsu H, Shu HB, Pan MG, Goeddel DV. TRADD-TRAF2 and TRADD-FADD interactions define two distinct TNF receptor 1 signal transduction pathways. *Cell.* 1996;84:299-308
236. Bannerman DD, Tupper JC, Kelly JD, Winn RK, Harlan JM. The Fas-associated death domain protein suppresses activation of NF-kappa B by LPS and IL-1 beta. *J Clin Invest.* 2002; 109:419-25
237. Vlahakis NE, Schroeder MA, Pagano RE, Hubmayr RD. Role of deformation-induced lipid trafficking in the prevention of plasma membrane stress failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1282-9
238. Han B, Lodyga M, Liu M. Ventilator-induced lung injury: role of protein-protein interaction in mechanosensation. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:181-7
239. Chess PR, O'Reilly MA, Sachs F, Finkelstein JN. Reactive oxidant and p42/44 MAP kinase signaling is necessary for mechanical strain-induced proliferation in pulmonary epithelial cells. *J Appl Physiol.* 2005;99:1226-32

240. Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med.* 2004;32:168-74
241. Plotz FB, Vreugdenhil HA, Slutsky AS, Zijlstra J, Heijnen CJ, van Vught H. Mechanical ventilation alters the immune response in children without lung pathology. *Intensive Care Med.* 2002;28:486-92
242. Pedreira P.R., García-Prieto E., Albaiceta G.M., Taboada F.. Respuesta inflamatoria y apoptosis en la lesión pulmonar aguda. *Med. Intensiva.* 2006 Sep; 30(6): 268-275
243. Suarez-Sipmann F, Bohm SH. Recruit the lung before titrating the right positive end-expiratory pressure to protect it. *Crit Care.* 2009; 13:134
244. Suarez-Sipmann F. Utilidad de las maniobras de reclutamiento (PRO) *Med Intensiva.* 2009;33:134-8
245. Huh JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Effect of the alveolar recruitment manoeuvre on haemodynamic parameters in patients with acute respiratory distress syndrome: relationship with oxygenation. *Respirology* 2010; 15: 1220–5
246. Blitman N, Lee H, Jain V, Vicencio AG, Girshim M, Haramati LB. Pulmonary atelectasis in children anesthetized for cardiothoracic MR: evaluation of risk factors. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:789–794
247. Lutterbey G, Wattjes M, Doerr D, Fischer NJ, Gieseke J Jr, Schild HH. Atelectasis in children undergoing either propofol infusion or positive pressure ventilation anaesthesia for magnetic resonance imaging. *Paediatr Anaesth* 2007;17:121–125
248. Krause MF, Jäkel C, Haberstroh J, Schulte-Mönting J, Leititis JU, Orłowska-Volk M. Alveolar recruitment promotes homogeneous surfactant distribution in a piglet model of lung injury. *Pediatr Res.* 2001; 50:34-43
249. Mariani GL, Jonusas SF, Maure C, Esteban M, Pardo A, Rapetti B, Fustiñana C. Open lung strategy in a lamb model of respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2011; 28:585-92
250. Blanch L, Villagra A. Recruitment maneuvers might not always be appropriate in ARDS. *Crit Care Med* 2004; 32: 2540
251. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2009; 13: R59

252. Koefoed-Nielsen J, Nielsen ND, Kjaergaard AJ, Larsson A. Alveolar recruitment can be predicted from airway pressure-lung volume loops: an experimental study in a porcine acute lung injury model. *Crit Care* 2008; 12: R7
253. Barbas CS, De Matos GF, Pincelli MP, Da Rosa Borges E, Antunes T, De Barros JM, Okamoto, V, Borges JB, Amato MB, de Carvalho CR. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care*. 2005; 11:18-28
254. Suarez-Sipmann F1, Böhm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, Reske A, Magnusson A, Hedenstierna G. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med*. 2007; 35:214-21
255. García-Fernández J, Susana Canfrán S, Gómez de Segura I, Suarez Sipman F, Aguado D, Hedenstierna G. Pressure safety range of barotrauma with lung recruitment manoeuvres. A randomised experimental study in a healthy animal model. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 1–8
256. González-Pizarro P, García-Fernández J, Canfrán S, Gilsanz F. *Respir Care* 2016 Feb; 61(2):142-8. doi: 10.4187/respcare.04250. Epub 2015 Nov 10
257. Bhalla A K, Khemani R, *Respir Care* 2016 Feb; 61 (2): 260-261; doi:10.4187/respcare.04628
258. REAL DECRETO 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. <http://www.boe.es/boe/dias/2005/10/21/pdfs/A34367-34391.pdf>
259. Royston, Patrick (September 1992). "Approximating the Shapiro–Wilk W-test for non-normality". *Statistics and Computing* 2 (3): 117–119. doi:10.1007/BF01891203
260. Boriosi JP, Sapru A, Hanson JH, et al. Efficacy and safety of lung recruitment in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(4):431-436
261. Malhotra MS, Wright HC. The effects of a raised intrapulmonary pressure on the lungs of fresh unchilled cadavers. *J Path Bact* 1961;82:198-202
262. Ambrisko TD, Coppens P, Moens Y. Continuous versus intermittent thermodilution for cardiac output measurement during alveolar recruitment manoeuvres in sheep. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 423-30

263. Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm S, Mral V. Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2012; 108:517-24
264. Böhm SH, Thamm OC, von Sandersleben A, Bangert K, Langwieler TE, Tusman G, Strate TG, Standl TG. Alveolar recruitment strategy and high positive end-expiratory pressure levels do not affect hemodynamics in morbidly obese intravascular volume-loaded patients. *Anesth Analg.* 2009; 109:160-3
265. Cruces P, Donoso A, Valenzuela J, Díaz F. Respiratory and hemodynamic effects of a stepwise lung recruitment maneuver in pediatric ARDS: a feasibility study. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48:1135-43
266. Yang Y, Chen Q, Liu S, Huang Y, Liu L, Wu X, Chen G, Jin J, Teng G, Qiu H. Effects of recruitment maneuvers with PEEP on lung volume distribution in canine models of direct and indirect lung injury. *Mol Biol Rep.* 2014; 41:1325-33
267. Hedenstierna et al. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:157-69
268. Iannuzzi M, De Sio A, De Robertis E, Piazza O, Servillo G, Tufano R. Different patterns of lung recruitment maneuvers in primary acute respiratory distress syndrome: effects on oxygenation and central hemodynamics. *Minerva Anesthesiol* 2010;76(9):692-698.
269. Vieillard-Baron A, Jardin F. Why protect the right ventricle in patients with acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2003 ;9(1): 15-21.
270. Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2002;68:332-6
271. Monge García M.I., Gil Cano A., Gracia Romero M., Díaz Monrové J.C. Cambios respiratorios y hemodinámicos durante una maniobra de reclutamiento pulmonar mediante incrementos y decrementos progresivos de PEEP. *Med Intensiva* 2012 Mar;36(2): 77-88
272. Roy S, Habashi N, Sadowitz B, Andrews P, Ge L, Wang G, Roy P, Ghosh A, Kuhn M, Satalin J, Gatto LA, Lin X, Dean DA, Vodovotz Y, Nieman G. Early airway pressure release ventilation prevents ARDS-a novel preventive approach to lung injury. *Shock* 2013 Jan;39(1):28-38
273. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 1;178(11):1156-63

## **K. AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi especial agradecimiento a Véronique Choquette por su comprensión y ayuda incondicional a lo largo de estos años, especialmente en la redacción de los textos en inglés, y el proceso de redacción y revisión de los artículos a las diferentes revistas de investigación. Pero también por su ánimo y generosidad en aquellos momentos más inciertos. Sin su ayuda este proyecto no habría llegado a finalizarse con éxito.

Asimismo les debo un especial cariño a mis padres, Carmen y Patricio, por haberme transmitido valores universitarios donde la práctica clínica, la investigación y docencia forman parte de un todo natural. Así como la auténtica apreciación del valor que el grado de doctor significa.

A mis directores de tesis, Javier García y Fernando Gilsanz, por su apoyo y estímulo durante estos años. Por sus aportaciones al diseño, análisis y reinterpretación de resultados que a veces parecían contradictorios y frustrantes.

Y a todas las personas que han contribuido a desarrollar esta tesis, tanto en la fase experimental como en la fase de análisis y redacción. Quiero destacar especialmente la labor de la Dra. Carlota Largo Aramburu y el Dr. Agustín Mendiola durante la fase experimental, por su ayuda en la preparación previa de los animales de experimentación y sin los cuales este proyecto de investigación nunca habría salido adelante, así como la imprescindible labor del Servicio de Estadística del Hospital Universitario La Paz en la persona de la Dra Rosario Madero Jarabo.